Aus der II. med. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Ueber die nosologische Stellung des hämolytischen Ikterus, seine Beziehungen zu sonstigen Ikterusformen und den tox-anämischen Bluterkrankungen, mit eigenen experimentellen Beiträgen.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

vorgelegt von

Abraham Daumann
aus Blagowestschensk (Russland).

Tag der Promotion: 15. August 1913.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstr. 9.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Meiner lieben Frau.

Ueber die nosologische Stellung des hämolytischen Ikterus, seine Beziehungen zu sonstigen Ikterusformen und den toxanämischen Bluterkrankungen, mit eigenen experimentellen Beiträgen.

Einleitung.

1. Chemie der Gallenfarbstoffe.

Von den Gallenfarbstoffen kommen in der normalen Galle hauptsächlich Bilirubin, Biliverdin und auch Urobilin vor. In Gallenkonkrementen werden ausserdem Bilifuscin, Biliprasin, Bilicyanin u. a. gefunden; wahrscheinlich gibt es noch mehrere Gallenfarbstoffe, die dem Bilirubin ähnlich zusammengesetzt sind (Hammarsten) (63).

Der wichtigste von diesen, das Bilirubin, ist ein eisenfreies Pigment, das mit dem Virchow'schen Hämatoidin identisch sein soll, nach Maly (94) hat es eine allgemein angenommene empirische Formel $C_{16}H_{18}O_3$. Dieser Farbstoff ist hauptsächlich bei Fleischfressern und beim Menschen zu finden. Biliverdin entsteht aus Bilirubin bei nicht zu starker Oxydation (Bilirubin + O); Urobilin hat grosse Aehnlichkeit mit dem Hydrobilirubin, das mittels des nascierenden Wasserstoffes aus Bilirubin dargestellt wird.

Was die Abstammung dieser Gallenfarbstoffe betrifft, so meinte man früher, dass diese durch die Oxydation der Gallensäuren im Blute entstehen.

So glaubte Frerichs (36) beobachtet zu haben, dass unter der Einwirkung der Schwefelsäure auf Gallensäuren sich Stoffe bilden („Chromogene"), die die Gmelinsche Reaktion ergeben, daraus hat er den Schluss gezogen, dass die Gallen-

säuren im Blute resorbiert und durch Oxydationsvorgänge in die Gallenfarbstoffe übergeführt werden. Die Identität dieser „Chromogene“ mit den Gallenfarbstoffen konnte er indes nicht sicher nachweisen und es hat sich später auch herausgestellt, dass die Gallensäuren ganz anders chemisch zusammengesetzt sind und mit der Gallenfarbstoffbildung nichts zu tun haben.

Als Muttersubstanz aller Gallenfarbstoffe ist nach jetziger Auffassung jedenfalls das Hämoglobin des Blutes anzusehen. Als erster hat sich Breschat (13) (1821) für die Möglichkeit der Umwandlung des Blutes in einen gallenfarbstoffähnlichen Stoff ausgesprochen.

Diese Vermutung konnte folgendermassen begründet werden: Erstens kommen die Gallenfarbstoffe nur bei rotblütigen Wirbeltieren vor (mit Ausnahme des Amphioxus, der kein Hämoglobin hat). Es gibt aber auch viele andere schwerwiegende Beweise chemischer Art, von denen die wichtigsten folgende sind:

Es hat sich nämlich gezeigt, dass sowohl Hämatin[1]) wie Bilirubin — beide dasselbe Oxydationsprodukt — ein Imid der dreibasischen Hämatinsäure ($C_8H_9NO_4$) liefern. Diese Säure entsteht auch bei der Oxydation des Hämatoporphyrins, welches mit dem Bilirubin isomer ist. Hämatoporphyrin und Bilirubin geben beide die Gmelinsche Reaktion[2]) (Thierfelder) (143)

Bei der Reduktion liefern diese beiden letzteren Farbstoffe ein Pyrrolderivat, das sogenannte Hämopyrroll (Nencki) (110). Beim Stehen an der Luft geht Hämopyrrol zum Teil in das Hydrobilirubin über, welch' letzteres auch aus Bilirubin durch nascierenden Wasserstoff dargestellt werden kann (Hammarsten) (l. c.)[3]).

---

[1]) Hämatin ist Oxy-Hämoglobin minus Globulin und hat die Formel $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe$ (Nencki) oder $C_{34}H_{35}N_4FeO_5$ (Hoppe-Seyler).

[2]) Hämatoporphyrin ist Hämatin minus Eisen.

[2]) NB. Es sind auch recht interessante Beziehungen zwischen Chlorophyl und Hämoglobin vorhanden:

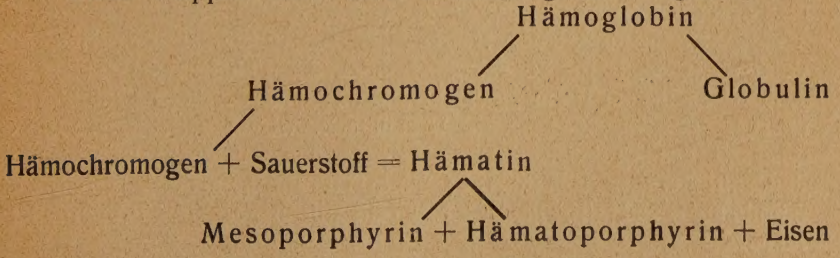
Marchlewski fand in Fäces der Kühe, die mit Gras gefüttert wurden, ein Umwandlungsprodukt des Chlorophyls „Phylloerytrin“, einen Farbstoff, der mit dem Bilipurpurin identisch ist, welcher wiederum ein Anhydrid des Bilirubins ist und aus frischer Rindergalle gewonnen wird. (Oppenheimer).

Es lassen sich noch weitere beiden Farbstoffen gemeinsame chemische Eigenschaften anführen, z. B. Lösungsverhältnisse, Bildung von Salzen.

Es gibt auch indirekte Beweise für die Entstehung der Gallenfarbstoffe aus den Blutfarbstoffen. So hat Brugsch (16) gezeigt, dass die verschiedenen Blutfarbstoffe subcutan eingeführt die Sekretion der Galle beträchtlich steigern. Dieser Autor hat eine Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung durch die Gallenblase beim Hunde in einer Periode von einigen Tagen beobachtet, und zwar stieg nach täglicher Injektion von 0,05 gr salzsauren Hämatins der Gallenfarbstoffgehalt täglich auf 0,04 gr, dabei fand sich nur eine unbeträchtliche Steigerung der Urobilinausscheidung. Nach Injektion des Hämatoporphyrins wurde dieses zum grössten Teil wieder ausgeschieden. Ob die Gallenfarbstoffausscheidung dabei zunimmt, bleibt fraglich. Urobilin fand sich sicher nicht in der Galle. Nach Injektionen von 0,05 gr Hämatins oder Urobilins (0,05 gr) hat er auch beträchtliche Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung beobachtet.

Oppenheimer (113) konstatierte, dass nach subcutaner Application des Hämopyrrols und Hämaporphyrins diese in Urobilin übergehen. Zwar ist die „künstliche Umwandlung von Hämoglobin in Gallenfarbstoff noch nicht gelungen" (Thierfelder) (l. c.), doch unterliegt die Abstammung der Gallenfarbstoffe aus dem Blutfarbstoff keinem Zweifel, und es ist heutzutage allgemein angenommen, dass die Etappen des Abbaues von Hämoglobin in Bilirubin mit solchen des Hämoglobins in Hämatoporphyrin identisch sind, da das Hämatoporphyrin mit dem Bilirubin isomer ist. Was dabei aus dem Eisen wird, ist unbekannt (Abderhalden).

Diese Etappen sind kurz zusammengefasst folgende:



2. Begriff und Wesen des Ikterus im allgemeinen.

Unter Ikterus versteht man die Imbibition des Integuments (Haut, Schleimhäute, Conjunctiva) mit den Gallenfarbstoffen.[1]) Man unterscheidet wie bei Anämien eine lokale und eine allgemeine Form. Im allgemeinen klinischen Sinne versteht man unter Ikterus schlechthin die allgemeine Form.

Es hat nun die Forscher interessiert, wie dieser allgemeine Ikterus zustande kommt, mit anderen Worten, welches der pathogenetische Mechanismus für dieses Symptom sei Beim allgemeinen Ikterus besteht jedenfalls eine Cholämie (ein Kreisen von Gallenbestandteilen, Gallensäuren, Gallenfarbstoffen im Blut), ferner verbunden mit einer Ausscheidung derselben durch die Nieren oder Bilirubinurie bezw. Urobilinurie.[2]) Bei allen Formen des allgemeinen Ikterus ist nach heutiger Annahme die Leber in irgendwelcher Weise beteiligt unter einem pathologischen Zustand begriffen; denn es ist die Leber das Galle- und speziell Gallenfarbstoff bereitende Organ. Es bildet die Leber den Gallenfarbstoff aus Blut, und zwar sind arteria hepatica und vena hepatica centralis lediglich die zu- und ausführenden Ernährungsgefässe, während die vena portae das Funktionsgefäss ist, welches aus der vena lienalis das Blut durch die Blutcapillaren den Leberzellen hinzuführt, woraus diese es in Gallenfarbstoff umwandeln.

Bei dem Zustandekommen des localen Ikterus (localer Hautikterus, Gallenfarbstoff in Blutextravasaten und pleuritischen Exsudaten u. s. w.) ist aber die Leber bei der Bildung des Gallenfarbstoffes nicht beteiligt: sie bleibt normal.

---

[1]) Im weiteren Sinne versteht man unter Ikterus den Gesamtsymptomkomplex von Hautikterus im engeren Sinne, Cholämie mit ihren Folgesymptomen (Puls, Jucken) und Bilirubinurie bezw. Urobilinuri. Es ist aber Ikterus immer Symptom, nie Krankheit.

[2]) Urobilinurie kann erstens nur beim vollständigen Abschluss der Galle von dem Darm vor sich gehen, da die Bildung des Urobilins ausschliesslich in dem Darm geschieht und zweitens, wie beim hämolytischen Ikterus des Menschen, ist die Urobilinurie, wegen der besseren Durchlässigkeit des Urobilins durch die Niere, ein Ausdruck dafür, dass die Concentration des Bilirubins im Blute ihr Maximum nicht erreicht hat. Bilirubinurie und Urobilinurie stehen also in umgekehrter Proportion zueinander.

In der Mehrzahl der Fälle ist also der Ikterus ein hepatogener, mit anderen Worten er ist ein Symptom für die bestehende Leberaffektion. Da nun Ikterus im engeren Sinne lediglich die allgemeine Verfärbung des Integuments mit Gallenfarbstoffen ist, die ihrerseits aus der Cholämie resultiert, so ist das gegenseitige pathogenetische Verhältnis der Symptome folgendes: Leberaffection — Cholämie — Ikterus — Bilirubinurie oder Urobilinurie.

Bilirubinurie folgt aus einem dem Hautikterus coordinierten Nierenikterus, ist also dem Hautikterus coordiniert und folgt wie dieser aus der Cholämie.

Man unterscheidet folgende Formen des Ikterus:

1. Stauungsikterus,[3]) wo der Gallenabfluss aus dem Choledochus oder kleineren Gallengängen durch Verlegung oder Kompression derselben behindert oder aufgehoben wird (Karzinom, Parasiten oder narbige Stricturen des Choledochus, Tumoren der Leber, Aplasie der Gallengänge u. s. w.) und ausgezeichnet durch mehr oder minder farblose Stühle ist.

2. Ikterus, wo ein Hindernis nicht nachweisbar scheint.[4]) (Weil'sche Krankheit, Hämolytischer Ikterus) und wo man zur Erklärung des Zustandekommens der Cholämie und der allgemeinen Hautverfärbung verschiedene andere Momente, teils mechanischer, teils funktioneller Natur heranzieht.

In allen diesen Fällen ist der Ikterus vor allem hepatogener Natur und ist ein Resorptionsikterus, da es immer zur Resorption der Gallenbestandteile ins Blut kommt.

Es ist eine feststehende und fast allgemein angenommene Tatsache, dass beim Zustandekommen eines allgemeinen Ikterus jeder Art eine Schädigung der Leber speziell ihres Parenchyms mit im Spiele sein muss, und dass es immer dabei zur Cholämie, d. h. zur Resorption der Gallenbestandteile oder wenigstens der Gallenfarbstoffe kommen muss; damit ist aber noch gar nicht der Mechanismus des Uebertritts der Galle ins Blut erklärt. Um das letzte zu veranschaulichen, existiert eine Menge von Theorien und es sei uns an dieser Stelle die Besprechung dieser Theorien gestattet.

[3]) oder Ikterus „per stasin" (Minkowski).

[4]) Ikterus „per parapedesin" (Minkowski).

3. Die Theorien des Zustandekommens der Cholämie.

Diese Theorien lassen sich in zwei Kategorien einteilen, diejenige, die Aufklärung des Zustandekommens der Cholämie und daraus resultierenden Integumentsikterus in mechanischen Momenten (mechanische Schädigung oder gar Zerstörung der Gallencapillare und der Leberzellen) finden wollen, und die, die in dem Auftreten des Ikterus einen Ausdruck nur für eine funktionelle Schädigung der Leberzellen sehen. Wir gehen zuerst zur Besprechung mechanischer Theorien über.

Stadelmann (129, 130) konstatierte bei seinen Versuchen mit Toluylendiamin-, Phosphor- und Arsenwasserstoffvergiftung erstens eine Veränderung der Konsistenz der Galle und zweitens einen vielfach vermehrten Gehalt der Galle an Gallenfarbstoffen (Pleiochromie). Auf Grund dieser Tatsachen erklärt er das Zustandekommen der Cholämie mechanisch, indem die Galle in den Gallengängen sich nur schwer bewegen könne und es daher zu einer Cirkulationsstörung in dem Kreislauf der Gallenbestandteile und Resorption derselben in die Lymph- oder Blutwege komme. Er gibt aber selbst zu, dass die wahre Pleiochromie nur bei Arsenwasserstoffinhalationen zur Beobachtung kommt und dass bei Toluylendiaminvergiftung dieselbe höchstens eine unterstützende Rolle spielen kann. Aber auch die veränderte Konsistenz der Galle ist nicht immer von ausschlaggebender Bedeutung. So ist es Stadelmann (l. c.) oft vorgekommen, dass bei AsH_3-Vergiftung, obgleich die Galle in ihrer Konsistenz stark verändert war, kein Ikterus zustande kam. Ausserdem wurde es von Pick (118) mit Hilfe des Englerschen Viscosimeters einwandfrei nachgewiesen, dass es bei Toluylendiaminvergiftung zu keiner nennenswerten Konsistenzveränderung der Galle kommt und gerade im Beginn des Ikterus.

Afanassiew (5) will die Ursache der Cholämie bei dem toxischen Ikterus in der Bildung von sogenannten Lebercylindern (Eppinger's (31) Gallenthromben) und der daraus resultierenden Stockung der Gallenbewegung und Berstung der Gallengänge gefunden haben. Aber davon abgesehen, dass diese Lebercylinder bei Ikterus gar nicht konstant zu finden sind,

wurden dieselben auch bei den verschiedensten anderen Leberkrankheiten, wo kein Ikterus auftrat, gefunden (Abramow) (2).

Daraus ist zu ersehen, dass bloss mechanische Momente keine genügende Aufklärung zu geben imstande sind und es ist das Verdienst von Minkowski (1892) (86) zuerst darauf hingewiesen zu haben, dass die Aufklärung des Zustandekommens des Ikterus vielleicht in den Leberzellen selbst liege, und zwar in einer unnachweisbaren funktionellen Schädigung derselben. Seit dieser Zeit schenkten die Forscher den Leberzellen eine spezielle Aufmerksamkeit. Indes versuchen einige Autoren doch noch nachweisbare Veränderungen der Leberzellen zu suchen, die eine genügende Aufklärung des Zustandekommens der Cholämie zu geben vermögen und das zu verallgemeinern.

So schreibt Liebermeister (84) eine physiologische Kraft den normalen Leberzellen zu, dank der die Diffusion der Galle ins Blut und Lymphe verhindert wird. Bei den pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms (degenerative Fettinfiltration, Nekrose, Atrophie) geht diese Kraft, die Gallenbestandteile festzuhalten, verloren „akathektischer Ikterus" (von ἀκάθεκτος = unaufgehalten).

Pick (117) hebt dagegen mit Recht hervor, dass erstens die pathologischen Veränderungen bei einigen Formen des Ikterus (beispielsweise erste Stadien der acuten Toluylendiaminvergiftung) nicht nachzuweisen sind; zweitens brauchen eine hochgradige Atrophie der Leberzellen, fettige Degeneration derselben u. s. w., (wie beispielsweise bei der acuten gelben Leberatrophie) gar nicht immer mit dem Ikterus einherzugehen.

Auch das Verhalten der Architektur der Leberzelle bei dem Ikterus spricht gegen die Auffassung von Liebermeister. Die Forschungen über den feineren Bau der Leberzelle haben nämlich erwiesen, dass diese einen Knäuel von intracellulären Kanälchen besitzt, das mit dem Gallengangsystem offen communiciert, das aber von den Blut- und Lymphgefässen völlig abgeschlossen bleibt. (Wahrscheinlich gibt es auch ein anderes intracelluläres Kanälchensystem, das seinerseits mit den Blutgefässen in Verbindung steht. (Nauwerk, (104) Browicz (15). Es hat sich nun herausgestellt, dass bei den verschiedenen For-

men des Ikterus (ausser dem Stauungsikterus) dieses Kanälchensystem, wenigstens im Anfangsstadium des Ikterus, doch völlig unversehrt bleibt, so dass der mechanische Uebertritt der Gallenbestandteile aus der Leberzelle ins Blut oder Lymphe nicht immer verständlich ist.

Daraus ist zu schliessen, dass die mechanischen Theorien höchstens die Verstärkung und Fortdauer eines schon vorhandenen Ikterus erklären können, nicht aber seine Initialstadien.

Es bleibt also nichts anderes übrig, als rein funktionelle Veränderungen der Leberzellen als Kernpunkt des ganzen Prozesses anzusehen.

So hat Pick, (117) sich auf eine sekretorische Fähigkeit des Leberparenchyms stützend, einerseits die Absonderung des Zuckers und des Harnstoffes ins Blut und Lymphe, andererseits die Sekretion der Gallenbestandteile in die Gallengänge zu bewirken, die Vermutung ausgesprochen, dass bei dem Zustandekommen des Ikterus eine Sekretionsanomalie anzunehmen ist, bei der die Galle abseits der gewöhnlichen Bahnen den Zelleib verlässt („Paracholie"). Die Vorbedingung dazu glaubt er darin zu finden, dass die Leberzellen membranlos sind. Die Ursache dieser Anomalie ersieht er entweder „in einer abnormen Erregung der Sekretionsnerven der Leber" (!) oder in den im Blute circulierenden giftigen Substanzen.

Der andere Vertreter der „funktionellen Theorie", Minkowski, (63) fasst die Sache einfacher auf. Er meint etwa folgendes: Die Leberzelle hat verschiedene physiologische Sekrete abzusondern, eins von diesen, die Galle, geht in das Gallengangsystem über; das zweite und das dritte, Zucker und Harnstoff, gehen schon normalerweise ins Blut. Bei pathologischen Zuständen kann auch das erste Sekretionsprodukt, die Galle, direkt ins Blut secerniert werden (Parapedesis der Galle).

Obgleich die Auffassungen von Pick und Minkowski rein hypothetisch und histologisch noch nicht bewiesen sind, so ist doch die Annahme einer funktionellen, vielleicht nur mittels jetziger histologischer Untersuchungsmethoden nicht nachweisbarer Leberzellschädigung das einzige, was irgendwelche Aufklärungen über den Mechanismus des Zustandekom-

mens der Cholämie und daraus resultierenden Integumentikterus zu geben imstande ist.

Nicht immer und nicht gleich anfänglich hat die eben geschilderte Lehre sich durchgesetzt gehabt. Bis zu den fünfziger Jahren existierte eine Theorie „Theorie des Supressionsikterus", die in der Leber nicht ein Gallebildungs-, sondern bloss ein Ausscheidungsorgan sieht.

Nach dieser Theorie ist der Ikterus hepatogen insofern, als die Leber als Ausscheidungsorgan auftritt, er ist anhepatogen insofern, als der Gallenfarbstoff nur im Blut gebildet sein soll. Man betrachtet demnach also die Leber nicht als ein Gallebildungs-, sondern bloss als Ausscheidungsorgan.

4. Theorie des „Suppressions-Ikterus".

Wie oben erwähnt, wurde es bis zu den fünfziger Jahren allgemein geglaubt, dass die Galle, obwohl aus dem Blute, doch nur in dem Blute bereitet wurde und dass der Ikterus dadurch entstehe, dass eine Funktionsstörung der Leber hinsichtlich ihres Ausscheidungsvermögens für die im Blute bereitenden Gallenfarbstoffe eintrete, so dass der Uebergang der Galle in die Leber bezw. in die Gallengänge verhindert werde und es dadurch zur Retention der Galle komme (Suppressionsikterus). Erst die Versuche und die Gegenbeweise von Moleschott (97) und Felix Kunde (74) an entleberten Fröschen haben die Anhänger der Theorie des Suppressionsikterus überzeugt, dass sie grundfalsch ist. Nach der Entleberung von Fröschen wurde nicht nur keine Anhäufung der Gallenbestandteile im Blute und kein Ikterus beobachtet, sondern die Produktion der Galle war überhaupt zum Stillstand gekommen. Für die damalige Zeit waren diese Experimente von ausschlaggebender Bedeutung und überzeugend genug, um die alte Lehre des Suppressionsikterus vollständig wegzuwerfen; man hat aber nicht daran gedacht, die Beweise dafür zu erbringen, ob bei den Fröschen ein Ikterus überhaupt möglich ist.

So haben Naunyn (105) und Stern (135) später nachgewiesen, dass es bei den Fröschen auch nach Unterbindung des Ductus Choledochus nicht zur Resorption der Gallenfarb-

stoffe und nicht zu Bilirubinurie kommt, und dass nur die Gallensäuren sich dabei im Blute anhäufen. Die oben genannten Versuche von Moleschott (97) und Kunde (74) an entleberten Fröschen waren also in Wirklichkeit nicht imstande, die Theorie des Suppressionsikterus zugrunde zu richten. Aber dass es bei Unterbindung des Choledochus bei den Fröschen zu keinem Ikterus kommt (Stadelmann (129) kann entweder davon abhängen, dass die Leber der Frösche zu wenig Galle produziert oder davon, dass die gebildeten Gallenfarbstoffe zu rasch im Organismus abgebaut werden.

Um die Grundlosigkeit der Suppressionstheorie mit Sicherheit nachzuweisen, hat Stern (135) ähnliche Versuche (mit der Unterbindung des Ductus Choledochus) an Tauben angestellt, da bei den Vögeln der Stoffwechsel weniger träge ist, und er hat den Ikterus erzielt. Dabei fand sich Gallenfarbstoff schon nach 1½ Stunden im Harn und nach 5 Stunden im Blute. Dagegen konnte er aus dem Kreislauf keinen Ikterus und auch keine Bilirubinurie bezw. Bilirubinämie konstatieren.

Aehnliche Versuche haben auch Minkowski und Naunyn (99) an den entleberten Vögeln (Gänsen und Enten) angestellt. In den meisten Fällen wurde kein Bilirubin im Harn nachgewiesen, nur in einigen Fällen Spuren davon. Nach der Sektion ergab es sich aber, dass bei diesen Tieren doch noch ganz kleine Stückchen der Leber zurück geblieben waren, die die Gallenproduktion fortsetzten. Im Blute wurde niemals nach solcher Operation Gallenfarbstoff gefunden.

Weiter wurden Experimente gemacht, um die Bildung der Gallenfarbstoffe in der Leber zu veranschaulichen, ebenfalls als Gegenbeweise zu der Theorie des Suppressionsikterus.

Asp und Schmulewitsch (7) liessen eine ausgeschnittene Leber von Kaninchen drei Stunden mit defibriniertem und verdünntem Hundeblut durchströmen, dabei hat die Leber 0,5 gr. Galle abgesondert, während bei normalen Verhältnissen in drei Stunden ca. 23 gr ausgeschieden werden. Obgleich diese Experimente die anhepatogene Bildung der Gallenfarbstoffe nicht vollständig ausschliessen und obgleich die Möglichkeit, dass die ausgeschiedenen 0,5 gr Galle schon im Blute präfor-

miert waren, nicht von der Hand zu weisen ist, so sind doch diese Experimente sehr lehrreich.

Versuche von Valentini (145) an den Wasserschildkröten sprechen, auch gegen die Annahme, dass die Leber bloss ein Ausscheidungsorgan ist. Er hat nach 10—15 minutenlangen Inhalationen von Arsenwasserstoff Ikterus erzielt und dabei einen eisenhaltigen Körper in den Leberzellen gefunden, der auf Zersetzung des Hämoglobins bei Bildung des Gallenfarbstoffes bezogen werden muss. Dagegen fand er nach subcutanen Injektionen kein Eisen in den Leberzellen, wohl aber in den Nierenglomeruli, in den grossen Lebergefässen, in der Milz.

Minkowski und Baserin (100) haben nach AsH_3-Vergiftung keine merkliche Veränderung des Eisengehaltes der Galle konstatiert. Das spricht auch gegen die Annahme, dass die Leber nur ein Ausscheidungsorgan ist.

Es hat sich also die Vermutung, dass die Leber nur ein Ausscheidungsorgan für die gebildete Galle sei, nicht bestätigt. Vielmehr ist die Leber das Bildungsorgan der Galle und sondert diese in die Gallenblase ab, indem der Blutfarbstoff in der Leber zugrunde geht und hier durch die verschiedenen Stadien hindurch bis zu Bilirubin abgebaut wird.

Es steht also fest, dass die Gallenfarbstoffe, obgleich aus dem Hämoglobin des Blutes doch aber gewöhnlich in der Leber fabriciert werden.

Es hat nun die Forscher weiter interessiert, wie und woher in der Leber sich die Gallenfarbstoffe bilden. Ueber die Art dieser Bildung gehen die Meinungen auseinander.

Wie bekannt, findet man oft in der Leber Bilirubin und Hämosiderin[1]) abgelagert.

Neumann (108) betont, dass die Bildung des Bilirubins = Hämatoidins und Hämosiderins unabhängig voneinander hergeht, da er gewöhnlich entweder beide Pigmente zusammen oder nur eins von beiden, meistens aber Hämosiderin in der Leber und anderen Organen fand.

---

[1]) Local kann ausser Hämatoidin auch ein anderes Fe-haltiges Zersetzungsprodukt des Hämoglobins des Hämosiderins besonders aber in der Leber bei dem vermehrten Untergang grosser Blutmassen entstehen.

Perl (119) dagegen meint, dass das Hämosiderin eine Vorstufe des Bilirubins sei, welche Auffassung Neumann aufs energischste bestritt, da, wie er gezeigt hat, Hämatoidin ohne Hämosiderin sich bilden kann; ausserdem können in kurzer Zeit schöne Hämatoidinkristalle im Blute sich bilden, Hämosiderin dagegen bildet sich viel langsamer.

Nencki und Sieber (109) haben eine andere Theorie vorgeschlagen, sie nehmen an, dass das Gallenpigment aus dem Hämoglobin sich bildet, indem es zur gleichzeitigen Spaltung in zwei Richtungen kommt: in das Hämosiderin und das Bilirubin. Neumann wendet sich gegen diese Auffassung und betont, dass wenn dem so wäre, beide Pigmente viel öfter zusammen angetroffen würden, und es ist unwahrscheinlich anzunehmen, dass eines von ihnen nach der Bildung weggeschafft wird. „Beide verhalten sich exklusiv zu einander, aus dem Hämoglobin einer roten Blutzelle entstehen entweder Hämosiderin oder Hämatoidin."

Wir haben also gezeigt, dass alle bisher bekannten Tatsachen insgesamt für den hepatogenen Ursprung der Gallenfarbstoffe sprechen und zu der Annahme zwingen, dass sowohl diese Farbstoffe wie auch andere Gallenbestandteile Produkte der lebendigen Tätigkeit der Leberzellen sind. Aber dass das Blut auch extravasal ohne Mitwirkung der Leber in Hämatoidin übergehen kann, was zu einem localen Hautikterus führt („biligenie locale" der Franzosen!) ist auch eine unbestreitbare Tatsache, die sich darauf stützt, dass die Hämatoidinkristalle in allen denkbaren Organen und Körperteilen gefunden werden und chemisch mit Bilirubin identisch sind.

Die Existenz dieses anhepatischen localen Hautikterus einerseits und die Tatsache, dass bei gewissen Formen des Ikterus (s. o.), die mit einer starken Blutdissolution und Zerstörung der roten Blutkörperchen einhergehen, keine nachweisbare Behinderung des Gallenabflusses in den Darm stattfindet, so dass anscheinend keine Mitaffektion der Leber sich dazu gesellt, hat den Anlass zur Entstehung der Theorie des „hämatogenen" oder „anhepatischen" allgemeinen Ikterus gegeben.

5. Ueber „anhepatogenen“ Ikterus.[1])

Diese Lehre, dass ein allgemeiner Ikterus auch ohne Mitwirkung der Leber, also mit Umgehung oder Ausschaltung derselben möglich sei, existierte lange Zeit bis in die neueste Zeit hinein. Man stützte sich hierbei darauf, dass eine Umbildung von Blutfarbstoff in Bilirubin auch ohne Mitarbeit der Leber und ausserhalb der Leber zustande kommen kann.

In einer ungeheuren Menge der Literatur haben die Autoren die Frage ventiliert, ob es einen Ikterus bezw. eine allgemeine Cholämie anhepatogener Natur mit Umgehung der Leber gäbe. Ein solcher Ikterus wäre dann Symptom nicht einer Leber-, sondern einer Blutkrankung.

Ein solcher Ikterus, den man zum Unterschiede vom „hepatogenen“ „hämatogenen Ikterus“ nannte, wurde besonders in früheren Perioden von mehreren Autoren mit Nachdruck vieler Experimente und der Gründe bejaht. Als Vorbild hierfür galt stets in erster Linie der lokale Ikterus.

Hier hat zuerst Virchow (147) in verschiedenen Organen und Körperteilen Farbstoffkristalle nachgewiesen, die Gmelin'sche Reaktion gaben. Er hat diesen Farbstoff Hämatoidin genannt und als erster seine näheren Beziehungen zum Bilirubin erkannt. „Ich habe sie schon häufig in Extravasaten der Graafschen Bläschen, des Gehirns, der Haut, in obliterierten Venen, in hämorrhagischen Milzinfarkten, in Eiterhöhlen der Extremitäten gesehen.“ „Das aus Blutumwandlung hervorgehende Pigment, mag es diffus, körnig oder kristallinisch sein, wird auf gewissen Stufen seiner Bildung durch konzentrierte Mineralsäuren so zersetzt, dass die einzelnen Zersetzungsprodukte in aufeinander folgender Stufenreihe braun- oder purpurrot, grün, blau, violett, rotgelb erscheinen.“

„Eine Vergleichung unserer Pigmente mit dem Gallenfarbstoff ist daher unabweisbar.“

---

[1]) Wir sagen absichtlich anhepatogener und nicht hämatogener, da dieser letztere Ausdruck zu Verirrungen Anlass gibt, zumal jede Bildung der Gallenfarbstoffe hämatogen ist, d. h. aus dem Hämoglobin des Blutes entstanden. (Siehe Quincke, Leberkrankheiten, Notnagels Handbuch).

Andere Forscher, wie z. B. Reklinghausen (125), Hauser (64) haben sie in dem vor Fäulnis geschützten Blute und in Geweben der Neugeborenen als nadelförmige Kristalle nachgewiesen, speziell Fettzellen schlossen dieselben ein. Neumann (107) untersuchte 16 Fälle von aus verschiedenen Ursachen nach der Geburt gestorbener Kinder und fand meistens das Bilirubin in den Geweben abgelagert. Auch in vielen Fällen totgeborener macerierter fauler Früchte hat er konstant Bilirubin nachgewiesen. Er hat auch in makroskopisch ganz normal aussehenden Knorpeln diesen Farbstoff gefunden, der an Knorpelzellen gebunden war, die freilich nicht ganz deutlich färbbaren Kern besassen und hie und da eingeschlossene Fetttröpfchen zeigten. Das Pigment, braun gefärbt, gab Reaktion mit Schwefelsäure und Kalilauge, es war meistens amorph in Häufchen angeordnet, teils kristallinisch in charakteristischen sehr grossen rhombischen Tafeln. Jaffé (69) fand Hämatoidinkristalle in Erweichungscysten des Gehirns.[2])

Die Identität des Hämatoidins und Bilirubins wurde zuerst auf's entschiedenste bestritten unter anderem wegen der Verschiedenheit der Kristallformen (Staedeler) (132). Später hat sich aber Jaffé (l. c.) für Identität beider Farbstoffe ausgesprochen. In späterer Zeit wurden die Reaktionen des Hämatoidins und Bilirubins von verschiedenen Forschern (Hoppe-Seyler, Salkowski, Naunyn, Stadelmann, Robin, Riche) geprüft und ergaben anscheinend die Identität.

Es war also beim localen Ikterus die Abstammung des Gallenfarbstoffes, und zwar des wichtigsten, des Bilirubins, direkt aus dem Blute und ohne Mitwirkung der Leber erwiesen und es fragt sich nun, ob auch die allgemeine Cholämie allein durch einen Zerfall des Blutes im Blut bezw. in der Circulation, ohne Mitwirkung der Leber zustande kommen könne. Um die rein theoretische Möglichkeit dieser Hypothese zu erhärten, hat man auf den oben geschilderten Abbau des Hämoglobins bis zum Bilirubin zurückgegriffen.

---

[2]) Ueber die „biligenie locale" der neuen französischen Autoren siehe Kapitel „Hämatogener Ikterus".

Also die Möglichkeit der Entstehung von Bilirubin aus Blutfarbstoff ist gegeben. Einmal bildet fraglos die Leber das Bilirubin aus Blutfarbstoff, zweitens bildet sich local in Blutextravasaten u. s. w. ohne Mitwirkung der Leber aus Hämoglobin Hämatoidin-Bilirubin, und jetzt ist es nun die Frage, ob auch ein allgemeiner Bilirubinikterus (oder Urobilinikterus) aus dem blosen Blutzerfall selbst mit Umgehung der Leber zustande kommen kann.

Auf den ersten Blick scheint alles dafür zu sprechen, dass die Möglichkeit solcher anhepatogener Bildung des Gallenfarbstoffes von vornherein zu der Annahme Anlass gibt, dass es auch zu allgemeinem Ikterus kommen kann, ohne dass die Leber im geringsten an diesem Prozesse Anteil nehme, d. h. zum hämatogenen Ikterus älterer Autoren.

Dass dem aber nicht so ist, kann auf verschiedene Weise bewiesen werden. Virchow (l. c.) gab, nachdem er viele Fälle bei der Section beobachtet hatte, bei denen die Leber anscheinend nicht afficiert war und der ductus choledochus frei passierbar war, dieser Form des Ikterus den Namen des „hämatogenen". Auch Ikterus bei Pyämie, gelbem Fieber, und Ikterus neonatorum betrachtete er als einen hämatogenen, da in diesen Fällen bloss an eine Blutzerstörung zu denken sei, aber keine ausgesprochene Lebererkrankung vorliege. Man glaubte sogar das Recht zu haben, alle die Fälle von Ikterus als hämatogen zu erklären, die durch Einwirkung verschiedener auf Blut zerstörend wirkender Stoffe hervorgerufen waren. In späterer Zeit warnte aber Virchow davor, den Ikterus in allen diesen Fällen als hämatogenen zu betrachten und betonte, dass es noch immer unerwiesen sei, dass die Leber bei scheinbar normalem Aussehen auch nicht für das Zustandekommen des Ikterus verantwortlich wäre, und dass schliesslich die von den verschiedenen Autoren bei Vergiftungen der Versuchstiere mit hämolytischen Giften beobachteten Symptome nur Cholurie und kein wirklicher Ikterus waren.

Leyden (83) und mit ihm andere Anhänger des hämatogenen Ikterus (Neumann (107), Harley (61), Tarchanoff (140, 141) haben auch verschiedene andere Merkmale

als Charakteristika des hämatogenen Ikterus aufgestellt. Leyden hat angenommen, dass nach Auflösung des Hämoglobins (experimentell eingeführten oder bei den Infektionskrankheiten durch Hämolyse entstandenen) es sich im Blute in Gallenfarbstoff verwandelt; dabei konnte er keine Gallensäuren nachweisen, wohl aber waren sie in Fällen von sicherem Resorptionsikterus im Urin vorhanden; danach sollte also das Vorkommen oder die Abwesenheit von Gallensäuren im Urin den hepatogenen bezw. hämatogenen Ursprung desselben beweisen.

Leyden fasste also alle Ikterusformen, die durch Hämolyse entstehen, als hämatogene auf und als weitere charakteristische Momente für hämatogenen Ursprung des fraglichen Ikterus führte er noch an: Hämoglobinurie und Neigung zu Blutungen (Ecchymosen), mehr oder minder Normalbleiben der Leber und der Gallenwege und besondere Intoxicationssymptome, welche auf in dem Blute kreisende giftige Stoffe zurückzuführen sein sollen und auf welche die Auflösung der Erythrozyten im Blute zu beziehen wäre. Auch stark gefärbter Darminhalt soll zeigen, dass der betreffende Ikterus kein Resorptionsikterus ist. Der pathologisch-anatomische Befund, nämlich fettige Degeneration der Nierenepithelien, der Leberzellen, soll auch für die Anwesenheit der Zellgifte, die unter anderem auch Hämolyse bewirken, sprechen.

Gegen diese ganze Lehre ist folgendes vorgebracht worden:

Stadelmann (129) unterwirft die von Leyden aufgestellten Merkmale, welche charakteristisch für hämatogenen Ikterus sein sollen, einer Kritik.

Er führt gegen die Leyden'sche Auffassung folgendes an:

Erstens findet starke Blutdissolation statt und tritt dazu Ikterus auf, so ist es noch garnicht bewiesen, dass die Bereitung des Bilirubins ausserhalb der Leber von statten geht, weil erstens für die meisten hämolytischen Gifte nachgewiesen ist, dass sie entweder ausserdem die Gallenkonsistenz verändern (Toluylendiamin, Arsenwasserstoff) und dadurch leicht zur Resorption derselben führen, oder dass diese Stoffe primär das Lebergewebe toxisch beeinflussen (Phosphor, Toluylendiamin).

Zweitens beweist der pathologisch-anatomische Befund der Leber nur dann etwas, wenn er positiv ausfällt, d. h. wenn in der Leber und ihren Wegen Veränderungen eingetreten sind, die für ihre Beteiligung an dem Zustandekommen des Ikterus sprechen; auch ist es nicht immer möglich, bei blutüberfüllter Leber sicher zu sagen, ob dieselbe ikterisch ist. Ferner beweist selbst stark auftretende Hämoglobinurie auch nichts, da doch der Blutfarbstoff frei in der Blutbahn zirkuliert und keineswegs die ganze Menge desselben zu Bilirubin umgewandelt werden kann, sondern ein grosser Teil als Hämoglobin durch den Harn gewöhnlich ausgeschieden wird. Was die Tatsache betrifft, dass bei Vergiftung mit Stoffen, die Ikterus hervorrufen, neben der Blutkörperchenauflösung fettige Degeneration der Leberzellen sehr oft zu konstatieren ist, das beweist aber nur, das so ein Ikterus hämolytischer, aber nicht wie L e y d e n annimmt, hämatogenen Ursprungs ist, und dass die Leber mit durch diese Gifte afficiert ist; das letzte ist gar nicht bewiesen.

Weiter sagt S t a d e l m a n n, dass die Anhänger der Theorie des hämatogenen Ikterus gar nicht Gründe für den hämatogenen Ursprung eines Ikterus anführen, sondern Beweise für die entgegengesetzte Meinung fordern. Was endlich den letzten Punkt anbelangt: Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Gallensäuren im Blute und Harne, so sind sie doch oft, wenn auch nur in sehr kleinen Mengen vorhanden und ausserdem ist ihr Nachweis sehr schwierig; später wurden dieselben mit verbesserten Methoden bei den verschiedensten Ikterusformen gefunden, die man früher für hämatogene erklärt hatte.

So hat N a u n y n (105) schon normalerweise bei hungernden Hunden Gallenfarbstoff und Gallensäuren im Urin nachgewiesen. Der letzte Befund spricht schon von vornherein gegen die Vermutung, dass Gallensäuren bei dem angeblichen hämatogenen Ikterus im Organismus nicht zirkulieren könnten. Ausserdem hat er bei Fällen von Pyämie sicher Gallensäuren gefunden. S t a d e l m a n n (l. c.) konnte in seinen Fällen von experimentellem Ikterus bei Toluylendiaminvergiftung, bei Arsenwasserstoffinhalation und bei Phosphorvergiftung immer Gallensäuren im Blute oder Urin nachweisen, dabei hat er die wich-

tige Tatsache feststellen können, dass die Vermehrung der Gallenfarbstoffausscheidung mit einer Verminderung der Gallensäurenbereitung einhergeht und dass gerade bei stärkeren Graden von Ikterus der Gallensäurennachweis auf Schwierigkeiten stösst.

Unserer Meinung nach ist die Forderung von Leyden, einen Fall von Ikterus als hämatogen zu betrachten, wenn keine Gallensäuren zu finden sind, nicht nur darum zu verwerfen, dass es immer gelang, dieselben nachzuweisen. Obgleich es nämlich an und für sich ganz richtig sein mag, dass bei dem anhepatogenen Ikterus, wenn ein solcher überhaupt existierte, keine anderen Bestandteile der Galle als Gallenfarbstoffe gesucht werden dürfen, da nur diese allein ausserhalb der Leber bereitet werden können, so ist es im Falle der Abwesenheit von Gallensäuren im Blute und im Harn auch noch gar nicht bewiesen, dass diese vielleicht doch wie gewöhnlich in der Leber bereitet und bloss nachher vollständig durch den Darm ausgeschieden wurden, speziell bei solchen Ikterusformen, wo die Galle in den Darm doch noch abfliessen kann.

Der letzte und schwerwiegendste Beweis gegen die Existenz des anhepatogenen Ikterus besteht darin, dass, wie das von Tarchanoff, (140, 141) Stadelmann, (129) Vossius (148) u. a. nachgewiesen wurde, die normale nicht afficierte Leber alle im Blute kreisende Gallenfarbstoffe durch die Gallenwege in den Darm auszuscheiden vermag.

Diese Autoren haben ihren Fistelhunden Hämoglobin- und reine Bilirubinkristalle eingespritzt, Tarchanoff spritzte dabei 0,05 gr reiner Bilirubinkristalle in einigen Tropfen von kohlensaurem Natron gelöst mit 10 ccm 1%iger NaCl-Lösung gemischt ein, und Vossius 0,02 gr Bilirubin in 5,0 gr Wasser gelöst. In der Beurteilung der durch die Fistel ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmenge gehen sie zwar auseinander; sicher ist aber, dass es dabei nicht nur zu keinem Gewebeikterus gekommen ist, sondern dass auch keine Spur von Bilirubinurie zu konstatieren war.

Felz und Ritter (35) haben Versuche angestellt, bei denen 4 gr Bilirubin in das Blut eines Hundes injiciert wur-

den und trotzdem konnten sie gar keinen Gallenfarbstoff im Urin nachweisen.

Tarchanoff (141) zieht auf Grund seiner Versuche folgende Schlüsse: Die Leber besitzt die Fähigkeit, im Blute frei zirkulierende Gallenfarbstoffe, sogar in sehr grossen Mengen, in sich aufzunehmen und in die Galle abzuscheiden. Es ist wohl klar, fährt er weiter fort, dass es unter diesen Umständen im Falle des hämatogenen Ikterus zu keiner Resorption des Gallenfarbstoffes in die Gewebe bei ungehindertem Gallenabfluss kommen kann.

Wir meinen, dass dieser Umstand nur gegen die Existenz des hämatogenen Ikterus spricht, da, wenn es zu keiner Inbibition der Gewebe und zu keiner Bilirubinurie kommt, man nicht von Ikterus sprechen kann. Und es scheint uns, dass diese Versuche auf's evidenteste beweisen, dass ohne Schädigung der Leberzellen (siehe unsere Versuche) auch kein Ikterus denkbar ist. Daher können wir mit Stadelmann (129) sagen: „Ich betrachte den hämatogenen Ikterus prinzipiell als widerlegt und glaube nicht voreilig zu schliessen, wenn ich behaupte, dass es hämatogenen Ikterus überhaupt nicht gibt". Quinke (122), Krehl (73), Noorden (111) und andere verhalten sich zur Frage der Möglichkeit des hämatogenen Ikterus ebenfalls vollständig ablehnend.

Trotz all dieser Gegenbeweise gegen den anhepatogenen Ikterus haben einige Autoren (französische Schule) in neuerer Zeit versucht, die Theorie des hämatogenen Ikterus wieder ins Leben zu rufen. Widal et Joltrain (156) und Guillain et Troisier (49), die ersten bei einem Falle von Meningealblutung, die zweiten bei zwei Fällen von traumatischem Pleuraerguss, haben gelöstes Hämoglobin in den Herden, Gallenfarbstoff und Resistenzverminderung der in den Ergüssen vorhandenen roten Blutkörperchen gefunden. Troisier (142) hat auch bei einem Falle von Pneumonie mit Ikterus in den Alveolenexsudaten Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen konstatieren können. Infolgedessen sei, wie Troisier (l. c.) meint, der Ikterus bei Pneumonie mit Umgehung der Lebertätigkeit entstanden und die Ursache der localen Ent-

stehung des Gallenpigments liege in der Resistenzverminderung der Erythrozyten, wobei der Ikterus dadurch zustande komme, dass, dank dem dichten Capillarnetze in den Lungen, Diffusion des Pigments in dem allgemeinen Kreislauf erfolgt.

Nachdem sie auf Grund dieser Beobachtungen und Mitteilungen die Existenz eines rein hämatogenen, anhepatischen Ikterus für erwiesen hielten, haben sie auch den hämolytischen Ikterus als solchen aufgefasst und gedeutet, zumal bei demselben auch Resistenzherabsetzung von ihnen gefunden wurde, und diese Resistenzherabsetzung als Ursache des Ikterus in Anspruch genommen wurde.

Gegen die Erklärung eines solchen hämatogenen Ikterus kann man nur erneut die Beobachtungen von Tarchanoff (140, 141) u. a. anführen, aus denen folgert, dass die gesunde Leber selbst bei einer Ueberschwemmung des Blutes mit Gallenfarbstoff, es nicht zum Ikterus kommen lässt,[3]) insofern, als sie den Gallenfarbstoff aus Blut durch die Gallengänge in den Darm ausscheidet, dass also eine bestehende dauernde Cholämie stets eine erkrankte Leber zur Voraussetzung haben muss.

Ausserdem ist die locale Resistenzverminderung der Erythrozyten, wie das von Lafforgue (81) bewiesen wurde, kein konstanter Befund. Er fand sogar in einem Falle des localen Ikterus die Resistenz gesteigert.

Endlich soll wieder daran erinnert werden, dass es schon Naunyn (l. c.) gelungen ist, in Fällen von Ikterus bei Pneumonie Gallensäuren nachzuweisen. Es bleibt uns also gar nichts anderes übrig, als bei unseren alten Anschauungen zu bleiben.

Man nimmt also heute an, dass ein allgemeiner anhepatogener Ikterus nicht existiert, sondern dass jeder allgemeine Ikterus Folgesymptom irgendeiner Leberaffektion sein muss, also hepatogen ist. Das gleiche gilt natürlich von den Folgesymptomen des Ikterus der Bilirubinurie und Urobilinurie.

6. Theorien der Polycholie und der Pleiochromie.

Vor Stadelmann hat man den Ikterus bei Phosphorvergiftung, den experimentellen Ikterus bei Arsenwasserstoffin-

[3]) Ob es zum Ikterus kommt bei Einspritzung von Gallenfarbstoff ins Blut, nach Unterbindung der v. hepatica, ist nicht bekannt.

halation und Toluylendiaminvergiftung in der Weise zu erklären gesucht, dass man eine vermehrte Gallenproduktion der Leber mit absolutem, gegenüber der Norm vermehrten Abfluss in den Darm, aber einem gegenüber der Gallenproduktion doch insufficienten Abfluss annahm, d. h. eine Leberreizung, bei der secernierendes Parenchym zur Absonderung abnorm reichlicher Mengen der Gallenbestandteile angeregt wird und das desto leichter, weil parallel mit dieser eine Blutdissolution einhergeht, so dass enorm grosse Mengen des Materials (des Hämoglobins) frei werden. Eine solche Form ist aber nicht anhepatisch. Man hat diese Form des Ikterus „polycholer Ikterus" genannt (Minkowski und Naunyn) (99). Aber diese Autoren haben keine quantitativen Bestimmungen der Gallenmenge aufgestellt, da sie nicht an den Fistelhunden experimentiert hatten.

Stadelmann (130), der früher auch diese Lehre des polycholen Ikterus vertreten hat, hat sich eingehender mit dieser Frage beschäftigt und durch seine Experimente aufs sicherste bewiesen, dass es überhaupt keine Polycholie gibt.

Es sei uns erlaubt, uns mit den Versuchen von Stadelmann (129) etwas eingehender zu beschäftigen. Die Versuche dieses Autors sind sehr präcis und wurden an einer grossen Anzahl von Hunden (auch Katzen und Kaninchen) angestellt. Meistens waren es Gallenfistelhunde und die betreffenden Gifte wurden per os gegeben, bezw. inhaliert. (Arsenwasserstoff). Dabei bestimmte Stadelmann den Gallenfarbstoff im Urin mittels Gmelin'scher Reaktion und die aus der Fistel abfliessende Galle wurde spektroskopisch[1]) quantitativ bestimmt.[2])

Nun hat Stadelmann festgestellt, dass im allgemeinen die Vermehrung der Gallenfarbstoffproduktion mit der Verminderung der Gallensäurenproduktion einhergeht; besonders auffallend ist das bei Arsenwasserstoffvergiftung; hier nimmt der Umfang der Gallenmenge ab (die Galle wird mehr konzentriert), und ebenso die Gallensäurenausscheidung, dagegen werden Gallenfarbstoffe in der 3—5fachen Menge des

[1]) Nach Vierordt'scher Methode.

[2]) Gallensäuren, Schleim wurden quantitativ chemisch nachgewiesen.

normalen produziert. Bei Phosphorvergiftung dagegen verhält sich die Sache etwas anders: im ersten Stadium der Vergiftung wird die Gallenfarbstoffbildung erhöht, die Gallensäurenproduktion bleibt normal, die Galle selbst wird dunkler, ist aber klar und die Gesamtmenge bleibt unverändert.

Auch bei Toluylendiaminvergiftung sind ähnliche Erscheinungen zu beobachten, aber die Vermehrung der Gallenfarbstoffbildung ist noch unbedeutender und sogar überhaupt zweifelhaft.

Das zweite Stadium der Vergiftung ist bei den beiden letztgenannten Giften ähnlich, nur Veränderungen der Gallenkonsistenz, namentlich Zäh- und Schleimigwerden derselben, treten bei Toluylendiamin noch rascher und intensiver hervor.

Es ist klar, dass in allen diesen Fällen keine eigentliche Polycholie zustandekommt und nur Arsenwasserstoffikterus ist sicher festgestellt als durch vermehrte Farbstoffproduktion entstanden, d. h. als pleiochromer Ikterus zu betrachten. Bei dem Ikterus bei Toluylendiamin- und Phosphorvergiftung legt Stadelmann das Hauptgewicht auf die Eindickung der Galle, ihr Schleimig werden. Infolge dieser neuen Eigenschaften bewegt sie sich nur schwer in den Gallencapillaren, es kommt zur Stagnation, zur Thrombenbildung: die Leberzellen werden geschädigt, drükken auf die Capillare, so dass alle diese Vorgänge zur Resorption der Gallenbestandteile ins Blut Veranlassung geben. Und wirklich hat sich die abfliessende Galle als sehr schleim- und eiweissreich erwiesen, dazu kommen noch Spuren von Gallensäuren und absolute Verminderung der Gallenfarbstoffe. „Wenn ich frage", meint Stadelmann, „worauf sich denn bis jetzt die Diagnose einer Polycholie gestützt hat, so muss ich sagen, dass die einzelnen Autoren für dieselbe sehr wenig sichere Beweise in den Händen gehabt haben. Man fand eine konzentrierte Galle, bei welcher ich den erheblich vermehrten Gallenfarbstoffgehalt quantitativ bestimmen konnte, man fand dabei Ikterus, starke ikterische Färbung der Leber, erheblich gefüllte und ektasierte Gallengänge, durchgängigen ductus choledochus, massenhaften Gallenfarbstoff im Darm, und dies

schien zu genügen. Man bedachte nicht, dass eine so gallenfarbstoffreiche und zugleich zähe, konsistente Galle auch im Darm, wenn ich von den, durch die gegebenen Momente für eine Resorption in der Leber absehe, lange liegen bleiben, denselben sehr intensiv tingieren musste." „Man beachtete nicht, dass zum Nachweis einer Polycholie nicht allein das Auffinden einer vermehrten Gallenfarbstoffproduktion in der Leber genügte, sondern dass auch die anderen Bestandteile berücksichtigt werden mussten, vor allem aber die Gallensäuren." Nach alledem kann man mit Stadelmann nur von Ikterus infolge einer Pleiochromie[3]) d. h. infolge einer vermehrten Farbstoffbildung, nicht aber infolge einer Polycholie im allgemeinen sprechen.

Es ist dabei nochmals zu bemerken, dass als wahrer pleiochromer Ikterus nur der bei der Arsenwasserstoffvergiftung anzusehen ist, und dass es sich auch dabei immer um Resorptionsikterus handelt, ganz gleich, wo die Ursache dieser Resorption liegt. Allerdings gibt Stadelmann zu, dass im Falle der Toluylendiaminvergiftung die Pleiochromie eine unterstützende Rolle spielen kann.

Nebenbei sei erwähnt, dass Cohnheim (24) schon lange angenommen hat, dass die Symptome, welche einer Polycholie zugeschrieben werden, keine wissenschaftliche Begründung haben.

Es unterliegt aber keinem Zweifel, dass viele dieser Formen des ebengenannten Ikterus mit einem vermehrten Blutzerfall toxisch-erythrolytischer Natur einhergehen.

Früher (s. o.) stellte man also sich vor, dass es bei vermehrtem Blutzerfall durch eine blande Hyperfunktion zum Ikterus käme, indem die Leber gewissermassen den vermehrten Blutuntergang in vermehrte Gallenfarbstoffe umwandelt und dass es durch ein Missverhältnis zwischen vermehrter Bildung und Abfuhr zum Resorptionsikterus käme (Arsenwasserstoff).

Somit dürfte ein einfacher polycholer Ikterus durch blosse blande funktionelle Mehrbelastung der Leber, infolge toxisch

[3]) oder „Polycholie Pigmentaire" (Chauffard).

vermehrten Blutzerfalls auch nicht existieren, vielmehr ist anzunehmen, dass die Leber ebenfalls auch toxisch geschädigt ist und dass die Hepatotoxicose der Hämatotoxicose coordiniert ist. Es würde also eine Art krankhafter Insufficienz vorliegen.

Der Ikterus kommt hier wohl zustande durch die toxische Schädigung der Leberzellen und ihrer Capillaren, ferner durch Einwirkung der Gifte auf die Milz, ferner durch vermehrten toxogenen und splenogenen Blutuntergang infolge der toxischen Milzreizung; schliesslich wirken vielleicht auch mit plasmotropische Reize der Milzsekrete der vergifteten Milz durch Vermittlung der Milzvene. Die Milzvene führt über auf die Leber, die zudem selbst toxisch afficiert ist. Zu dieser dispositionellen Grundlage kann noch hinzutreten ein Missverhältnis zwischen vermehrter Leberarbeit und verminderter Leberleistungsfähigkeit, und das wäre eine Art toxischer pleiochromer Ikterus.

Das Gebiet dieses Ikterus spielt hinein und ist benachbart dem Gebiet der Anämien und besonders der toxischen Anämien.

6. Die Beziehungen der toxischen Anämien zum Ikterus.

Unter einer toxischen Anämie versteht man die allgemeine Blässe, bedingt durch eine Verringerung der kreisenden Blutkörperchenzahl, welche zustande kommt durch einen toxischen Blutzerfall, verbunden mit einer toxisch bedingten regenerativen Insufficienz des Knochenmarks (toxische Myelopathie, Myelotoxicose). Existierte ein blosser pleiochromer Ikterus durch vermehrten Blutzerfall, dann muss man sich wundern, dass nicht bei jeder toxischen Anämie der Ikterus besteht, es wird also darauf ankommen, müssen ob und in welchem Grade die Leber tittoxisch afficiert ist und es wird häufig von der individuellen Disposition der Leber abhängen, ob sie von einem bestimmten Blutgift in geeigneter Weise mit afficiert wird. Symptomatologisch bestehen also alle Uebergänge.

Der hämolytische Ikterus des Menschen, sowohl congenitaler wie auch erworbener, geht meistens mit einer perniciosa ähnlicher oder gar mit perniciosa identischer Anämie einher.

Die Endo- und Autotoxine, die dabei wohl mit im Spiele sein müssen, afficieren also in einer geeigneten Weise die Leber und das hämatopoetische System, so dass es zugleich zu einem Ikterus und zu einer Anämie kommt.

Es gibt aber Gifte, die Ikterus verursachen ohne nennenswerte Anämie (Phosphor). Es gibt Blutgiftanämien ohne nennenswerten Ikterus (Pyrodin, Phenylhydrazin). Auch ein und dasselbe Gift kann bei verschiedenen Tierarten entweder hauptsächlich Ikterus (Toluylendiaminvergiftung der Hunde) oder eine Anämie (Toluylendiaminvergiftung der Katzen) hervorrufen. Es gibt Ikterusformen mit begleitenden Anämien (hämorrhagische Diathese), es gibt Blutgiftanämien mit begleitendem Ikterus. Zu den Blutvergiftungen, die gleichzeitig Ikterus und Anämie verursachen, gehören gewisse Formen Bantischer Erkrankung, ferner Toluylendiaminvergiftung. Auch bei der perniciösen Anämie hat zuerst Syllaba Urobilin im Serum nachgewiesen. Dieser Befund wurde später mehrfach bestätigt. So haben Courtois Suffil und Marcel Ferraud (22), E. Benjamin und E. Sluka (9), G. Wolson (153) u. a. die Fälle von perniciöser Anämie beschrieben, wo Bilirubin im Serum sich vorfand und auch eine nicht unbedeutende Urobilinurie zu konstatieren war, alles Symptome, die für den hämolytischen Ikterus des Menschen so charakteristisch sind.

Man kommt neuerdings immer mehr dahinter, dass eine ganze Gruppe von sogenannten hämolytischen Anämien existiert, die dadurch ausgezeichnet sind, dass bei ihnen die Milz und zum Teil auch die Leber mit afficiert ist, und zwar scheint es in Milz und Leber das sogenannte Erythrophagensystem zu sein. Das sind die Makrophagen der Milz und Kupfer'sche Zellen der Leber.

In diese Gruppe scheint auch perniciöse Anämie hinzugehören, besonders die splenomegalische Form vom Typus Strümpell (siehe diese).

Es ist nun zwar die perniciöse Anämie eine hyperchrome Form, während die Banti'sche Anämie eine einfache Form ist und doch ist es auffallend, dass beide mit leukopenischer Lymphocytose einhergehen und nach Mitteilungen der Wiener

Schule nicht nur die Banti-Anämie und der hämolytische Ikterus, sondern auch die perniciöse durch Milzexstirpation gebessert werden sollen (De Castello). Der Unterschied der beiden Anämiearten scheint also kein essentieller zu sein. In der Tat nimmt man ja heute allgemein an, dass auch die Perniciosa eine hämotoxische Anämie ist, und nach Pappenheim soll sogar die sie auszeichnende Hyperchromie nicht auf einer besonderen Knochenmarksregeneration, sondern auf einer besonderen Art der bei ihr vorhandenen Hämotoxicose beruhen.

Experimentell ist auch festgestellt worden, dass gewisse Infektionen besser vertragen werden nach Milzexstirpation (Blumenreich und Jacobi) (11).

Ebenso wies Erich Meyer (89) daraufhin, dass experimentelle Blutgiftanämien besser vertragen werden nach Splenectomie.[7]) Auch de Castello und Pollicer (20) haben bei einigen Fällen von Perniciosa und hämolytischem Ikterus durch Splenectomie Besserungen erzielt. Es scheint also für die Infektion nicht in jedem Falle die Milz ein immunitätsförderndes Organ zu sein, sondern locus minoris resistentiae. Wissen wir doch, dass Malaria- und Kala-Azarparasiten sich besonders gern hier ansiedeln und geeignete Lebensbedingungen finden und ebenso scheint bei Blutintoxication durch Anwesenheit der Milz die hämolytische Potenz gesteigert zu werden, sei es, dass die Milz die Gifte aktiviert und verstärkt, sei es, dass die Milz zur Produktion ihrer Hämolysine stimulieren oder, dass unter dem Einfluss der Giftwirkung in der Milz neue eigene Lysine entstehen und frei gemacht werden (Joanowicz und Pick) (69).

Jedenfalls summieren sich bei Vorhandensein der Milz die exogenen Toxine und autogenen linealen Autotoxine (Meyer). Auf alle Fälle besteht eine physiologische Beziehung der Leber zur Milz insofern, als die Milzvene einen Ast der Pfortader bildet.

Die Milz ist bekanntlich ein hämolytisches Organ, in dem rote Blutkörperchen normalerweise, wenn sie im Kreislauf abgenutzt sind, zugrunde gehen. Es wirken hämolytisch in der

[7]) Siehe Kapitel: Der hämolytische Ikterus.

Milz Makrophagen von Metschnikoff (113) (Erythrophagen) und ferner gewisse lipolytische oder lipatisch gelöste Hämolysine (Bergel)[2]) (17).

Erstere nehmen die in ihrer Resistenz herabgesetzten und abgenutzten Erythrocyten und die erythroceptischen Spaltungs- und Abschnürungsprodukte an, ferner die Blutpigmente, letztere lösen die Erythrocyten auf.

Nun kann man sich aber vorstellen, dass die Milz selbst aus sich heraus, oder durch toxische Einwirkung in einen Reizzustand gelangt und vermehrt Hämolysine bildet, welche in verstärktem Grade die Erythrocyten zum Untergang bringen, oder sie mindestens in ihrer Resistenz erheblich herabsetzen, eine Einwirkung, welche Grawitz (40) (siehe Kapitel: Hämolytischer Ikterus) als „Plasmotropie" bezeichnet.

Ein hämolytisches Gift, welches in gleicher Weise Beziehungen zu dem toxischen Ikterus hat, ist das Toluylendiamin, und die Schilderung über seine Wirkung wird im nächsten Kapitel Platz finden.

II. Teil.

Der hämolytische Ikterus.

In neuester Zeit hat die Theorie des hämatogenen Ikterus wieder erneute Nahrung erhalten durch eine neue Krankheit den hämolytischen Ikterus und besonders waren es die Franzosen, die hier im gewissen Sinne das primär Hämatische betonen. Der Kritik dieser Theorie und der Besprechung anderer hepatischen Theorien über die Pathogenese des hämolytischen Ikterus sei eine ausführliche Beschreibung der Symptome der hämolytischen Ikterusformen des Menschen vorausgeschickt. Um die nahen Beziehungen dieser Erkrankung zur perniciösen Anämie und anderen tox-anämischen Erkrankungen und zu experimentellen hämolytischen Anämien einerseits und andererseits zum experimentellen hämolytischen Ikterus (bes. bei Toluylendiamin-

[2]) Aktive und passive Hämolyse von Hunter.

vergiftung) zu beweisen, werden die Symptome auch dieser Erkrankungen specielle Berücksichtigung finden. Somit wollen wir zu beweisen versuchen, dass alle diese Erkrankungen eine besondere Gruppe bilden, deren einzelne Glieder durch alle möglichen Uebergänge miteinander verbunden sind. Unser Gedankengang ist also etwa folgender:

Congenitaler hämolytischer Ikterus — erworbener hämolytischer Ikterus — perniciosa-ähnliche Anämien bei beiden — perniciosa-ähnliche Anämien bei Einverleibung gewisser Blutgifte (Pyrodin, Toluylendiamin) — Ikterus durch die hämolytischen Gifte (insbesondere der Toluylendiaminikterus) und Ikterus (Cholämie) bei der perniciösen Anämie.

I. Familärer congenitaler acholurischer Ikterus.

Schon alte Kliniker (Hayem (59), Levy (82) u. a.) haben eine besondere Form des Ikterus beschrieben, der chronisch verläuft und sich vom gewöhnlichen Stauungsikterus dadurch unterscheidet, dass erstens keine Bilirubinurie nachzuweisen ist und zweitens ein mehr oder minder auffallender Milztumor besteht. Dieser Symptomenkomplex wurde als „chronischer acholurischer Ikterus mit Splenomemgalie" bezeichnet.

Im Jahre 1900 berichtete Minkowski (90) über eine eigentümliche hereditäre Form von Splenomegalie, die mit einem chronischen Gewebsikterus und bestehender Anämie einhergeht. Klinisch zeichnet sie sich aus durch eine völlige Abwesenheit sonstiger ikterischer Symptome (Hautjucken, Bradykardie), durch eine mehr oder minder starke Urobilinurie (dagegen keine Gallenfarbstoffe im Urin) und, was mit dieser im Einklange steht, durch stark gefärbte Feces. Die Prognose dieser Krankheit ist durchaus gut.

Kurz darauf berichteten auch viele andere Autoren über weitere ähnliche Fälle (Gilbert (41), Lereboullet (38), Widal (151, 152), Möller (93), Mosse (91), Huber, Maliwa (92), und andere).*) Wie Panton, Parkes-Weber, Benjamin und Sluka, Aschenheim u. a. (116) erwiesen haben, ist diese Krankheit sehr häufig erblich.

*) Siehe auch Ref. in Folia hämatologica Bd. IV. V. 1907—1908.

Hier hat nun zuerst Chauffard (23) auf Resistanzverminderung der Erythrozyten bei dieser Krankheit gegenüber den hypisotonischen NaCl-Lösungen hingewiesen, und dieses Symptom als Characteristicum gedeutet, welche Beobachtung und Annahme auch von späteren Autoren bestätigt und acceptiert wurde. Chauffard (23) hat auch auf morphologische Veränderung derselben hyporesistenten Erythrocyten, besonders auch Auftreten der supravital färbbaren punktierten Erythrocyten (hématies granuleuse) hingewiesen und auch diese Erscheinung als besonders charakteristisch für den hämolytischen Ikterus gedeutet. Er glaubte sogar, dass diese supravital färbbare „hématies granuleuse" der unmittelbare morphologische Ausdruck der Resistenzverminderung der Erythrocyten sei. Er hat somit diese granula in einen direkten pathologischen Zusammenhang mit der Resistenzherabsetzung gebracht, insofern als er in dieser eine primäre Schädigung der Erythrocyten sehen will. Widal (149) hat die vital-färbbare Granularsubstanz und vital-punktierte Erythrocyten auch prompt z. B. nach Injectionen von destilliertem Wasser nachweisen können. Später wurde es von verschiedenen Autoren hervorgehoben (Herz u. a.) (57), dass diese Granula sowohl beim normalen Menschen vereinzelt, besonders aber bei starken Anämien, speciell toxischer Natur (insbesondere bei der perniciösen) konstant zu finden sind. Bald wurden auch Fälle vom congenitalen hämolytischen Ikterus beschrieben, bei denen ein reichliches Auftreten dieser Granula zu konstatieren war, dagegen keine Resistenzherabsetzung. (Saquépée). Schliesslich sind betreffs der sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutbildes Poikilocytose, Anisocytose, Mikrocyten und Normo- und Megaloblasten gefunden worden,[1]) was auf primäre Veränderungen des hamatopoetischen Systems hinweist (Parkes-Weber, F. u. Dorner)[2]) (113).

---

[1]) Farbenindex schwankt gewöhnlich um 1.0: bald niedriger, bald höher. (Türk 139).

[2]) In vielen Fällen ist das rote Blutbild ausdrücklich als ein perniciös anämisches bezeichnet worden, ja sogar als eine nach den heutigen modernen Begriffen (Mosse, Huber, s. auch Literatur der Folia hämatologica 1907—1908). Man kann nämlich nicht ohne weiteres die Angaben der französischen Schulen für perniciöse Anämie gelten lassen, weil sie darunter vielfach etwas ganz anderes verstehen als wir.

Einige Autoren wie Chauffard und Troisier (21), Armand-Deville et Fenillé (6) berichten über einige Fälle von an hämolytischem Ikterus leidenden Eltern, deren Kinder ein Bild der Anämie mit Splenomegalie zeigten. Sie betrachten solche Anämien als „formes frustes" des congenitalen hämolytischen Ikterus. Atypische Formen ohne Milztumor sind auch von verschiedenen Autoren beschrieben worden. (Benjamin und Sluka, Gilbert, Lereboullet und Herscher)[3]) (18). Wir haben schon erwähnt, dass congenitale Ikterusformen beschrieben sind mit fehlender Resistenzherabsetzung. Es könnten ferner sogar atypische Formen mit Resistenzsteigerung auftreten. (Hayem). Auch Guinon, Risp, Simon, Mosse (47) berichten über ähnliche Fälle.

2. Erworbener acholurischer Ikterus.

Widal (150) hat im Jahre 1907 noch einen besonderen Symptomenkomplex des Ikterus mit Splenomegalie beschrieben, der sicher der Klasse des hämolytischen Ikterus anzureihen ist. Diese Krankheit unterscheidet sich aber von der oben beschriebenen dadurch, dass erstens keine Beziehungen zur Erblichkeit nachzuweisen sind, dass sie zweitens hauptsächlich das weibliche Geschlecht befällt, drittens gewöhnlich sehr rasch zum Tode führt und mit einer besonders starken Anämie einhergeht.

Was die roten Blutkörperchen anbetrifft, so zeigt sich in physiologisch-physikalischer Beziehung keine so häufige Resistenzverminderung, wie bei der familiären Form. Widal (157) u. a. berichteten über einige Fälle mit normaler Resistenz. Es sind auch Fälle beschrieben (Parkes-Weber, Gendre, Brulé, Chauffard, Vincent),[1]) wo die Resistenz nicht nur nicht vermindert, sondern nicht selten sogar gesteigert ist. Im allgemeinen aber in Bezug auf die Resistenzherabsetzung derselbe Befund wie bei congenitaler Form. In cytomorphologischer Hinsicht geht der erworbene hämolytische Ikterus konstant mit einer besonders schweren Anämie einher und das rote Blutbild dem der Perniciosa auffallend ähnlich ist. Anisocytose, Poikilocytose, Mikrocyten, oft gesteigerter Farbenindex. Diese

[3]) Siehe Referat in Fol. hämatologica 1907—1912.
[1]) Siehe Referate in Folia hämatologica 1907—1912.

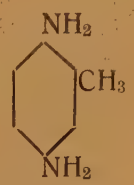
Ikterusform ist also der perniciösen Anämie als besonders nahestehend zu betrachten. Sie unterscheidet sich von der Perniciosa eigentlich nur durch den starken Ikterus. Aber auch bei Perniciosa ist Bilirubinurie (Syllaba) Ikterus beschrieben worden, desgl. Milztumor (Strümpell, Dieball), so dass alle symptomatologischen und nosogenetischen Uebergänge zwischen den Krankheiten zu bestehen scheinen. Sogar Resistenzherabsetzung der Erythrocyten ist bei perniciöser Anämie oft beobachtet worden (Enuin Alexeijeff) (30).

Es bestehen also zwischen der congenitalen und der erworbenen Form des hämolytischen Ikterus nahe Beziehungen, andererseits zwischen dem acholurischen Ikterus und der Perniciosa. Wenn nun der erworbene Ikterus ein toxischer ist, so dürfte es wohl auch der congenitale sein, d. h., dass auch bei ihm der Ikterus als solcher in prinzipiell gleicher Weise seitens der Leber zustande kommt. Auch hier dürfte dann von einer Ursächlichkeit und einer primären Natur der Resistenzherabsetzung der Erythrocyten und einer durch sie bedingten direkten Ursache des Ikterus bezw. eines durch sie allein veranlassten vermehrten Blutzerfalls nicht wohl die Rede sein.

Experimentelle Toluylendiaminvergiftung.

Toluylendiamin.

Es gibt drei isomere Verbindungen von Toluylendiamin, die o-p Verbindung ($CH_3 : NH_2 : NH_2 = 1 : 2 : 4$) des Toluylendiamins.



ist eine basische Substanz, die im warmen Wasser gut löslich ist. Durch Luft und Licht zersetzt sie sich leicht unter Bildung braun gefärbter Körper (Kunkel) (71). Mit dieser o-p-Verbindung wurde von den meisten Autoren experimentiert. Betreffs seiner toxikologischen Wirkung ist das Toluylendiamin

ein starkes Hämolyticum. Zuerst von Stadelmann (129), dann auch von anderen Autoren, wie Afanassiew (5), Joannowicz und Pick (67) wurde festgestellt, dass dieser Stoff nur in vivo und nicht in vitro hämolytisch wirkt.*)

3. Die Toluylendiaminämie.

Es hat sich nun gezeigt, dass Toluylendiamin bei bestimmten, gegen dieses Gift besonders empfindlichen Tieren, namentlich bei Katzen, ausser Anämie auch eine starke Hämoglobinurie (Stadelmann) hervorruft. Es ist die hier auftretende Haemoglobinurie nur coordiniert als Folgesymptom der Vergiftung, speziell der toxischen Erythrolyse durch die Nierenschädigung, nicht Ursache der Anaemie, sondern coordinierte Begleiterscheinung; ebenso wie die haemorrhagische Diathese bei sonstigen mit Anaemie einhergehenden Infektionen und Intoxikationen. Bei den Hunden tritt der Ikterus in den Vordergrund.

Spätere Untersuchungen (Heinz (55), Schwalbe und Solley) (133) haben gezeigt, dass Toluylendiamin (ebenfalls wie Pyrodin) ein anämisierendes Blutgift ist, dessen Wirkung in vivo sich nach Pappenheim hauptsächlich in einer Erythrorrhexis äussert,[1]) im Gegensatz zu einigen anderen, die hauptsächlich erythrolytisch wirken. Es wirkt namentlich in der Weise, dass eine Absprengung (Plasmochise) eines Teiles vom Stroma der roten Blutkörperchen samt ihrem Hämoglobin (Abschnürungen der Erythrozyten) und daraus resultierende Microzytenbildung vor sich geht.

---

*) In neuerer Zeit behauptet Jaques Parisot (Réunion biologique de Nancy 23 Janvier 1912 (siehe auch Referat von Aubertin in Fol. Hämatog. 1913, Juni) dass das Toluylendiamin auch in vitro einer direkten Hämolyse fähig sei und in vivo Hämoglobinämie hervorrufe, die ohne jede Beteiligung der Leber und der Milz zustandekommen solle. Leider fehlt uns diese Arbeit, infolgedessen können wir nicht die Ergebnisse dieser Arbeit beurteilen.

[1]) Auch unsere eigenen Versuche mit der gleichzeitigen Einspritzung subtoxischer Dosen des Toluylendiamins und Lackfarbenblutes sprechen dafür, dass frei im Blute circulierendes Hämoglobin keinen Anteil an der vermehrten Sekretion des Gallenfarbstoffes nimmt. (Darüber ausführlich im Kapitel „Eigene Versuche").

Es kommt also bei Toluylendiamin zu einer morphologischen Veränderung, zu einer erythrorrhektisch-erythrolytischen Destruktion der Erythrozyten, wobei der Blutfarbstoff in den abgesprengten Partikeln mit dem Stroma derselben in Vereinigung bleibt. Indessen entstehen bei Toluylendiaminvergiftung nicht die hoch resistenten Heinzkörperchen wie bei der Pyrodin-Anämie. Die Resistenzveränderung ist also hier nicht auf diese zu beziehen.

Wie Friedstein (34) und Pappenheim, H. Kunkel (72) und Pappenheim erwiesen haben, ist dieser acidophile Blutfarbstoff in den Schizocyten ein funktionell minderwertiges eisenhaltiges Oxydationsderivat des Hämoglobins, das aber wahrscheinlich mit dem Methämoglobin nichts zu tun hat. Bei der Toluylendiaminvergiftung soll ebenfalls, wie bei Pyrodinvergiftung eine reichliche Bildung von Poikilocyten und Anisocyten vor sich gehen. Das Blutbild ist also mit dem bei perniciöser Anämie nahezu identisch.

Tallquist (138) und Domarus (27) haben die bei experimenteller Toluylendiaminvergiftung entstehende Anämie, bezw. das rote erythrolytische Blutbild in Analogie mit der menschlichen Perniciosa gesetzt, desgleichen die beiderseits auftretenden Organveränderungen erklärt.

Türk geht sogar soweit zu behaupten, dass die angeblich nur bei Perniciosa im Gegensatz zu anderen einfachen, nicht hyperchromen Anämien auftretenden hyperchromen Makrocyten (funktionelle Riesen) — nur bei Perniciosa soll es nach diesem Autor infolge der besonderen spezifischen myelogenen Regenerationen, d. h. infolge der Tätigkeit des hier in besonderer Weise durch die Vergiftung reagierenden Knochenmarks zur Bildung hyperchromer Makrocyten kommen — Ursache und Träger des morphologischen Ausdrucks der erhöhten Resistenz seien. Hier kann man einwenden, dass auch bei haemolytischem Ikterus mit herabgesetzter Resistenz perniciös anämisches Blutbild, also hyperchrome Makrocyten auftreten, nur steht noch nicht fest, ob bei den Fällen, wo, wie oben geschildert, die Resistenz nicht herabgesetzt war, auch ein solches perniciöses Blutbild vorhanden war.

Was die Resistenz der roten Blutkörperchen betrifft, so haben verschiedene Autoren wie Enuin und Alexejeff (30), Strauss (134), Ribierre (124) und Liebermeister (85) eine osmotische Resistenzverminderung bei perniciöser Anämie konstatiert und auch Sandaya fand die osmotische Resistenz bei der Perniciosa in den meisten Fällen vermindert und nur in einigen wenigen normal. Dagegen haben Hamburger (56), Heuberger (58) und Türk (139) Resistenzsteigerung bei hyperchromer Anämie gegenüber hysipotonischen Lösungen gefunden. Bei Toluylendiaminanämien wird die osmotische Resistenz gewöhnlich gesteigert, aber nur vorübergehend (Morawitz und Pratt) (88). Wir betrachten aber die Resistenzveränderung nicht als so ein Symptom, das der Analogisierung zwischen der perniciösen Anämie und der Toluylendiaminanämie im Wege stehen könne, desto mehr, dass es den hämolytischen Ikterus des Menschen gibt, wo meistens sicher eine Resistenzherabsetzung besteht und doch ist das Blutbild oft ausgesprochen perniciös-anämisch.

Das wichtigste Symptom für die Diagnose der perniciösen Anämie betrachten wir den gesteigerten Index und in Wirklichkeit ist der Index bei Toluylendiaminanämien zwar oft 1,0 oder etwas höher, manchmal sogar stark über 1,0, aber nie unter 1,0 (Popoff) (115). Auch das pathologisch-anatomische Bild innerer Organe bei Toluylendiaminvergiftung (wie auch bei Pyrodinvergiftung) weist Uebereinstimmung mit der Perniciosa auf. So haben Retzlaur und Mosse (123) ähnliche Rückenmarkveränderungen gefunden, wie bei perniciöser Anämie. Domarus (27) hat bei chronischen Vergiftungen mit Pyrodin, Phenylhydrazin, Pyrogallol bei Kaninchen experimentelle Anämien mit typischem Blutbilde der Perniciosa hervorgerufen; dabei hat er Organveränderungen erzielt, die mit denen der menschlichen perniciösen Anämie identisch zu sein scheinen: ausgeprägte lymphoide Umwandlung des Knochenmarks, myeloide der Milz mit Erythro- und Leukopoese und Auftreten von Knochenmarkselementen in der Leber; dies bedeutet er als eine Regenerationsbestrebung des Organismus gegen den Blutzerfall, während Hayem in ihnen den Ausdruck einer direkten cytoblas-

tischen Giftwirkung auf das Gewebe, nicht den Ausdruck einer blanden Regeneration nach toxischer Erythrolyse sehen will. Endlich macht Domarus darauf aufmerksam, dass die Leber und Milz der vergifteten Tiere sich dem embryonalen Typus nähern, ein Befund, der auch für die Perniciosa charakteristisch sein soll.

Ikterus bei Toluylendiaminvergiftung.

1. Osmotische Resistenz der Erythrocyten bei Toluylendiaminikterus.

Als erster hat Schmiedeberg die bemerkenswerte Eigenschaft dieses Körpers, Ikterus bei Hunden hervorzurufen, beobachtet. Die ersten Experimente mit diesem Stoff stammen aber von Stadelmann (124). Dieser hat die Vermutung ausgesprochen, dass die Erythrolyse, d. h. der Austritt des Blutfarbstoffes aus den roten Blutkörperchen unter Hinterlassung eines Erythrozytenschattens wohl nur eine sekundäre Rolle spielt und keine näheren Beziehungen zur Pathogenese des Ikterus hat.

Was die Resistenz der Erythrozyten bei Toluylendiaminvergiftung mit Ikterus anbelangt, so ist sie bei dem acuten Toluylendiaminikterus bei Hunden, wie Widal (149) meinte, proportional der Stärke des Ikterus, aber wie Gilbert und Chabrol (44) gezeigt haben, erscheint die Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen erst nach dem Auftreten des Ikterus und kehrt zu den normalen Verhältnissen zurück, ehe der Ikterus abgeklungen ist. Bei den chronisch wiederholten Injektionen des Giftes kommt es zu keiner Brüchigkeit der Erythrocyten, eher zu einer Steigerung der osmotischen Resistenz, wie schon Talquist (138) fand. Es bedarf immer grösserer Giftdosen, um den Ikterus und die Anämie aufrecht und progressiv zu erhalten. Trotzdem kommt es seitens des gesamten Organismus zu einer Abnahme der Toleranz gegen das Gift, und die Tiere gehen an Vergiftung der Organe, nicht an der Anaemie oder Ikterus zugrunde. Hertz und Stefan Sterling (52) haben bei dem Toluylendiaminikterus herabgesetzte Resistenz konstatiert. Es ist also zu ersehen, dass in gewissen Stadien der Vergiftung eine Resistenzverminderung besteht; die später auftretende Resistenzsteigerung lässt sich vielleicht zum

Teil durch die Anwesenheit von Gallensäuren erklären. Haben doch Limbeck und Ribière gefunden, dass durch Gallensäureeinspritzung die Resistenz der Erythrocyten erhöht wurde, ist doch auch bei sonstigem Ikterus die Resistenz erhöht.

Ob eine Cholesterinzunahme der Erythrocyten vorliegt, ist höchst fraglich. Vermutlich bestehen keine direkten Beziehungen zwischen Gallensäure und Cholesterin, kommen doch beide Stoffe nebeneinander in der Galle vor (Pappenheim).

Pathogenese des experimentellen hämolytischen Ikterus bei Toluylendiaminvergiftung.

Bevor wir uns mit der Frage der Pathogenese des Toluylendiaminikterus befassen, seien einige Untersuchungen über die hämolytische Fähigkeit der normalen Milz vorausgeschickt, da diese Frage für die Pathogenese des hämolytischen Ikterus von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Schon im Jahre 1847 haben Köllicker (77) und Ecker (29) voneinander unabhängig die globuliferen Zellen der Milz entdeckt, denen sie eine destruktive Fähigkeit gegenüber den roten Blutkörperchen zugeschrieben haben. Metschnikoff (101, 103) hatte diese Zellen Makrophagen genannt. Hierbei freiwerdende Blutpigmente werden ebenfalls von den Makrophagen aufgenommen. Ueber die Herkunft der Makrophagen der Milz gehen die Ansichten auseinander. Nur ein Teil der Pulpasplenocyten sind nämlich Makrophagen und versehen die passive Erythrolyse. Die übrigen Pulpazellen scheinen ein erythrolytisches Ferment (nach Bergel (17), Lipase) für die aktive Hämolyse zu liefern. Die Makrophagen können Epithelien der Sinus oder lymphoide Wanderzellen sein. Reich (127) und Hunter (53) haben gezeigt, dass parallel mit dieser passiven Hämolyse" durch corpuskuläre Blutelemente auch eine „aktive Hämolyse" durch erythrolytische Stoffe derselben seitens der Milz vor sich geht.

Jetzt entsteht die Frage, inwieweit die Milz bei der Toluylendiaminvergiftung eine Rolle spielt. Es könnte sein, dass der Blutzerfall bloss durch den Einfluss des Giftes oder seiner Abbauprodukte in der Zirkulation zustande kommt, dass das

Gift die Erythrozyten nur plasmotropisch schädigt, d. h. in ihrer Resistenz herabsetzt (Grawitz) (40) und dass die Milz sie dann dank ihrer normalen nämolytischen Kraft, ohne selbst toxisch geschädigt zu werden, zerstört, oder dass Toluylendiamin evtl. im Körper sich aus ihm bildende Derivate auf die Milz stimulierend wirken, so dass es in dieser Weise zur verstärkten Hämolyse kommt oder dass beide Faktoren zusammenwirken.

Es ist die Frage, ob es nun, nachdem die Blutkörperchen durch das Gift oder die Milz oder beide Faktoren in vermehrter Weise zum Untergang gebracht worden sind, wie es nun (durch Vermittlung der Leber) zum Ikterus kommt. Die Ansicht der blanden funktionellen Insuffizient, also der rein „polycholen", ist von Stadelmann (129) widerlegt, es könnte sich also nur um eine toxische Störung handeln, ähnlich wie bei den Vergiftungen, die auch ohne Anämie und vermehrten Blutkörperchenzerfall einhergehen, z. B. Phenylhydrazinvergiftung, Weilsche Krankheit.

Die Frage kann nur dann in negativem Sinne beantwortet werden, wenn es bewiesen wird, dass auf völlig normale nicht geschädigte Erythrozyten die Milz keine hämolytische Wirkung ausübt, da die eben erwähnte physiologische Wirkung der Milz sich doch, wie es allgemein angenommen wird, nur auf für den Organismus überflüssig gewordene und veraltete Zellen ertreckt, und das entscheiden unseres Erachtens die Versuche mit normalen Milzextrakten.

In dieser Beziehung gehen oder richtiger gingen die Meinungen auseinander. Schibayama (137) glaubte eine hämolytische Fähigkeit der normalen Organe (Milz, Leber, Omentum, Lymphdrüsen) nachgewiesen zu haben. Nolf (112) meint, dass die normale Milz ein thermostabiles Hämolysin besitzt, das auf die Erythrozyten cytolytisch wirkt, und nur arteigene Blutkörperchen zerstört. Gilbert, Lereboullet et Chabrol (44) bestätigen die Befunde von Nolf, nur fügen sie hinzu, dass diese Hämolysine inaktivierbar und reaktivierbar sind.

Dagegen hat Tarrassewitsch (144) bei den Vögeln hämolytische Fähigkeit der Extrakte nicht nur aus der Milz, son-

dern auch aus Omentum, Lymphdrüsen, Leber, Pancreas, Speicheldrüsen festgestellt. Diese Substanzen sind aber nicht spezifisch, da sie auch auf Säugerblut einwirken, und ausserdem sind sie thermostabil.

Korschun und Morgenroth (75) sind derselben Meinung, nur betonen sie, dass diese Substanz alkohollöslich ist.

Donath und Landsteiner (25) bestätigen diese Befunde.

Achard (4), Widal, Abrami und Brulé (158), Foix et Salin (33), Iscovesco und Zackhiri (65) und Kindberg und Cain (76) kommen auch zu dem Schlusse, dass Extrakte aller Organe einer hämolytischen Kraft fähig sind; diese Hämolytica seien thermostabil, nicht spezifisch und alkohollöslich.

Gilbert (38) meint dagegen gegenüber Nolf (l.c.) und Schibayama (l.c.), dass die normale Milz hämolytischer Fähigkeit entbehrt ist, und nur bei gewissen Schädigungen, wie beispielsweise bei Toluylendiaminvergiftung hämolytisch wirkt.

Achard und Salin (3) meinen, dass alle positiven Haemolyse-Ergebnisse garnicht auf einer wahren lienalen Haemolyse beruhen, sondern lediglich durch die beim Septischwerden der Extrakte gebildeten Produkte bedingt sind.

Widal, Abrami, Brulé (58) behaupten ebenfalls, dass frische Extrakte der Milz auf ganz frische Blutkörperchen jeder hämolytischen Einwirkung entbehren und dass, je älter die Extrakte werden, desto ausgeprägter die Hämolyse wird. Beim Erhitzen auf 80° verschwindet aber diese Hämolyse nicht.

Achard (l. c.) hebt mit Recht hervor, dass man zwischen den echten Hämolysinen, in dem speziellen Sinne dieses Wortes, die in vivo wirken, die unter andern von Metschnikoff nachgewiesen wurden (Macrocytase hémolytique) und die streng spezifisch, thermolabil und alkoholunlöslich sind, und den hämolytischen Stoffen unterscheiden müsse, die in vitro durch Einwirkung von Bakterien sich bilden. Er betont weiter, dass verschieden ausgefallene Ergebnisse vieler Autoren durch verschiedene Versuchsmethodik sich erklären lassen, nämlich erstens durch verschiedenes Alter der Extrakte, zweitens durch das Frisch- oder

Unfrischsein der zum Hämolysenachweis angewandten Erythrozyten, drittens durch Dauer und Geschwindigkeit der Centrifugierung, viertens durch die relative Beziehung der Blutkörperchenmenge zu der Menge des Extraktes, fünftens durch Dauer der Einwirkung.

Bei seinen eigenen Experimenten hat er schwache Hämolyse und auch diese nur bei der 1¾ bis zweistündigen Einwirkung beobachtet; dieser Hämolyse war keine Agglutination vorausgegangen; die die Hämolyse bewirkenden Stoffe sind nicht mittels eines Complements aktivierbar und sind thermostabil (schwache Hämolyse nach Erhitzen bis zu 80°), also nicht spezifisch. Den Befund von Nolf (l. c.), dass diese Hämolyse spezifisch ist, (Achard (l. c.) fand bei den Hunden auch eine stärkere Wirkung gegen arteigene Blutkörperchen) erklärt er einfach durch die von Haus aus schwächere Resistenz der Erythrozyten des Hundes gegen diese Extrakte (Iscovesco-Achard (68). Den Befund der oben zitierten Autoren betreffs der Alkohollöslichkeit dieser Extrakte bestätigt er. Ausserdem ist solch eine hämolytische Fähigkeit allen inneren Organen gemeinsam (auch Korschun, Morgenroth (l. c.), Tarassewitsch (l. c.), Donath und Landsteiner (l. c.) und Domarus (27).

Er kommt zu dem Schlusse, dass es sich um keine echten Hämolysine, sondern höchstwahrscheinlich um lipoide Stoffe oder hämolytisch wirkende Seifen handelt. „Hämolytische Wirkung der Organextrakte in vitro hat nichts mit ihrer hämolytischen Fähigkeit in vivo zu tun und desto weniger mit der Sekretion von Hämolysinen."

Pathogenese des hämolytischen Ikterus.

Ueber die Pathogenese des hämolytischen Ikterus gehen die Meinungen auseinander. Gilbert und Lereboullet (48) nehmen eine primäre angeborene Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen, eine Diathese besonderer Art (biläre Diathese) an. Minkowski (90), auch Krannhals (cit. nach Türk) (139) glauben dagegen, dass die Ursache des hämolytischen Ikterus möglicherweise auf einer primären Milzveränderung beruhe und also in einer Anomalie des Hämoglobinum-

satzes bestehe. Auch Chauffard (23) und Micheli (102) betonen das primär lienale, nämlich eine gesteigerte hämolytische Fähigkeit der Milz. Es seien bei dieser Krankheit die Erythrozyten primär und congenital äusserst labil. Dadurch komme es zu vermehrtem Blutzerfall und Untergang in der Milz und durch die Milz. Einwirkung dieses vermehrten Blutuntergangs durch Vermittlung der Milz — daher die Splenomegalie —. Die Folge ist ein Ikterus, der hiernach aber doch durch die Vermittlung der Leber zustande kommt. Es ist dagegen einzuwenden, dass der Milztumor garnicht konstant zu finden ist.

Pick (120) vermutet eine angeborene funktionelle Störung der Leberzellen.

Grawitz (40) nimmt eine Abschwächung der roten Blutkörperchen durch die im Blute zirkulierenden hämolytischen Lipoide und dadurch bedingte Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegen die cytolytische Fähigkeit der Milz und der Leber an (Plasmotropie).

Dagegen N. Fiessinger (32), Widal und Dietschy (26) glauben die Ursache des Ikterus in einer primären Resistenzverminderung zu finden und sie gehen sogar soweit zu behaupten, dass wegen dieser primären abnormen Brüchigkeit der Erythrozyten der familiäre wie der erworbene hämolytische Ikterus in der Weise entstehe, dass freigewordenes Hämoglobin nur in der Blutzirkulation in Bilirubin umgewandelt wird (s. o.); die genannten Autoren stützen ihre Vermutung zunächst auf Abwesenheit der Gallensäuren, die, wie sie meinen, schon von vornherein dafür spricht, dass die Leber an der Pathogenese des hämolytischen Ikterus keinen Anteil nimmt.*) Wir erinnern an Versuche von Stadelmann u. a. mit Toluylendiamin, Arsenwasserstoff und anderen Giften, wodurch schon lange bewiesen wurde, dass die Produktion von Gallensäuren in umgekehrter Proportion mit der von Gallenfarbstoffen einhergeht; und es ist auch bekannt, dass bei dem hämolytischen Ikterus des Menschen immer eine enorme Gallenfarbstoffbildung vor sich geht, was sich in dem Auftreten stark gefärbter Fäces äussert; unter solchen Verhältnissen ist nur zu erwarten, dass die Gal-

*) s. Kapitel „Hämatogener Ikterus".

lensäuren in winzig kleinen Quantitäten ausgeschieden werden, und es liegt sogar nichts Unnatürliches in der Annahme, dass man bei einer so starken Pleiochromie die Gallensäuren nicht im Serum und Urin suchen darf. Ferner behaupten sie, dass, wie es einerseits zu einer „biligenie locale“ kommen kann, an welchem Processe die Leber sicher keinen Anteil nimmt, so es ebenso andererseits in genau derselben Weise zu einer „biligenie généralisée“ kommen kann (Fiessinger). Aber wie Tarchanoff (140, 141) und andere nachgewiesen haben, besitzt die nicht geschädigte Leber eine Fähigkeit, die im Blute zirkulierenden Gallenfarbstoffe, wie gross ihre Menge auch sein mag, sehr rasch durch die Gallenwege in den Darm zu eliminieren. Dass es bei dem hämolytischen Ikterus zur Imbibition der Gewebe mit den Gallenfarbstoffen kommt, weist auf bestimmte pathologische Vorgänge in ihrem Parenchym hin. Als weiteren Gegenbeweis zu der Lehre der anhepatischen Genese des hämolytischen Ikterus des Menschen macht Hayem (cit nach Türk) (139) den Einwand, dass paroxysmale Hämoglobinurie fast niemals zu einem Ikterus führt, obgleich dabei sehr starke Hämoglobinämie besteht. Fiessinger und Widal behaupten dagegen, dass bei dieser Erkrankung eine zu rasche Ausscheidung des Hämoglobins durch die Niere erfolgt, sodass keine Umwandlung des Blutfarbstoffs in Bilirubin zustandekommen kann.

Gegen die anhepatische Theorie hebt endlich Türk (139), und mit Recht, hervor, dass, wenn es bei dem hämolytischen Ikterus eine fortwährende und langsame Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin von statten gehen solle, warum findet man dabei nur selten eine Hämoglobinämie! Diese Abwesenheit des Blutfarbstoffs in der Blutplasma findet durch die Theorie des anhepatischen Ikterus gar keine Erklärung.

Die Anhänger der Lehre von der Existenz eines hämatogenen Ikterus betrachten nur den hämolytischen Ikterus des Menschen (den familiären von Minkowski und den Widal'schen erworbenen) als hämatogen entstanden, es wird aber von ihnen allgemein angenommen, dass der experimentelle hämolytische Ikterus (z. B. bei Toluylendiaminvergiftung ein hepatogener ist. Sie unterscheiden also diese beiden Formen prinzipiell voneinander.

Es wurde aber schon erwähnt, dass beide Firmen des Ikterus (der hämolytische des Menschen und der experimentelle hämolytische Ikterus) von gleichen charakteristischen Anämien begleitet werden oder denselben vorausgehen können. So haben wir also schon ein Symptom, das beiden gemeinsam ist. Grundsätzlich unterscheidet sich der hämolytische Ikterus des Menschen, so meinen Chauffard (l. c.) und Widal (l. c.), von anderen Formen des Ikterus insbesondere durch die Herabsetzung der Erythrozytenresistenz, nach Widal auch durch die von ihm gefundene Autoagglutinationsfähigkeit und durch die von Dudgeon (28) konstatierte Agglutinationsfähigkeit der normalen menschlichen Sera auf die Erythrozyten der ikterischen Menschen. Aber abgesehen davon, dass der Befund einer Agglutination sich nicht stets nachweisen lässt, ist auch die Resistenzverminderung in einigen Fällen des hämolytischen nicht gefunden worden (Guinon, Risp und Simon, Mosse (47). Die Resistenzherabsetzung ist daher nur als sehr wichtiges diagnostisches Merkmal zu betrachten, wenn sie positiv vorhanden ist, etwa wie die basophile Erythrozytenpunktierung bei Bleivergiftung, aber nicht unbedingt als primäre Ursache des Ikterus anzusehen. Sie kann sehr wohl ein subordiniertes oder coordiniertes Symptom sein. Wenn es sich beim hämolytischen Ikterus um toxische Hämolyse und um ein Blutgift handelt, dann ist vielleicht die Resistenzverminderung der Erythrocyten auch keine primäre und sicher nicht die allein ursächliche Erscheinung, vielmehr dürfte dann die Splenomegalie und Hepatotoxikose mit im Spiel sein. Der vermehrte Zerfall kommt dann nicht durch die vermehrte Labilität der Erythrocyten zustande, sondern durch die Zusammenwirkung mehrerer Faktoren der toxischen Hämolyse, der durch die toxische Erkrankung bedingten Resistenzherabsetzung der Erythrocyten, ferner durch Hepatotoxikose usw. — Diese Hepatotoxikose und Resistenzherabsetzung sind erworbener Ausdruck und Begleiterscheinung der Gesamtvergiftung, ebenso wie der toxische Blutzerfall bei sonstigen primären Anaemien. Es muss also die Resistenzherabsetzung, da ja die Vergiftung erworben ist, noch ein weiteres Etwas hinzukommen als auslösbares Moment, welches wahr-

scheinlich in der gleichzeitigen Milzfunktion gesucht werden muss. Die plasmotropische Resistenzherabsetzung ist dann ein erworbenes dispositionelles Moment. Der hämolytische Ikterus würde sich dann prinzipiell ähnlich wie eine toxische Anaemie verhalten, nur dass eben noch ein besonders zu erklärender Ikterus hinzukommt. Wenigstens würde der erworbene hämolytische Ikterus in diesem Sinne aufzufassen und zu deuten sein. Man könnte vielleicht behaupten, dass ein prinzipieller Unterschied zwischen dem menschlichen hämolytischen Ikterus und dem experimentellen Toluylendiaminikterus des Hundes auch darin bestehe, dass der erstere mit Urobilinurie*) einhergeht und der zweite mit einer Bilirubinurie; aber wie Untersuchungen von Hildebrandt (51) gezeigt haben, wird jeder Ikterus von einer Urobilinurie begleitet oder wenigstens geht die Urobilinurie immer der Bilirubinurie voran und während der Genesung nach dem Aufhören der Bilirubinurie die Urolibinurie erst später abklingt. (Siehe auch Quincke, Hoppe, Seyler Nothnagels Handbuch). Hildebrandt meint weiter, dass Urobilin im Harne sogar ein Ausdruck dafür ist, dass in dem Blute und den Geweben sich Bilirubin befindet. Dieses Phänomen erklärt er durch eine bessere Durchlässigkeit der Nieren für Urobilin als für Bilirubin durch die Nieren, sodass eine stärkere Konzentration des letzteren Farbstoffes nötig ist, um in dem Urine erscheinen zu können.

Ueber die Resistenzverminderung der Erythrozyten bei der perniciösen Anämie bei dem hämolytischen Ikterus und bei der Vergiftung mit Toluylendiamin war schon oben die Rede, und wir möchten nochmals betonen, dass nach Angaben der Autoren auch in Bezug des roten Blutbildes eine auffallende Aehnlichkeit zwischen der perniciösen Anämie und der Toluylendiaminanämie einerseits und zwischen dem Toluylendiaminikterus und dem hämolytischen menschlichen Ikterus andererseits bestehen soll.

Es wurden auch einige Fälle von Perniciosa beobachtet, in welcher eine mehr oder minder starke Urobilinurie bestand (s.

---

*) Dass aber die Verfärbung der Haut und Cholämie bei dem hömolytischen Ikterus des Menschen auch durch Bilirubin bedingt sind, und nur im Urin Urobilin gefunden wird, bezweifelt niemand.

o.). Endlich hat Gilbert (41, 48) über familiäre perniciöse Anämie berichtet. Alle diese Befunde geben keineswegs zu der Annahme Veranlassung, dass solche Fälle irgendwie prinzipiell abzugrenzende Formen der Perniciosa darstellen. Ebenso ist es auch mit dem Ikterus und seinen symptomatisch atypischen Formen.

Aus den oben angeführten Gründen ist zu ersehen, dass kein prinzipieller Unterschied zwischen dem menschlichen hämolytischen Ikterus und dem experimentellen Ikterus bei Toluylendiaminvergiftung besteht, und unseres Erachtens ist Toluylendiamin sehr gut zu den Studien über den hämolytischen Ikterus geeignet und kann als experimentelles Vorbild desselben dienen. Ist also Toluylendiaminikterus nicht rein hämatogen, so kann es auch der hämolytische Ikterus des Menschen nicht sein.

Nachdem wir versucht haben, die Unzulänglichkeit der zur Erklärung der Pathogenese des erworbenen und congenitalen hämolytischen Ikterus herangezogenen Theorie der primären Schädigung der Erythrocyten zu erweisen, gehen wir jetzt zur Besprechung der Theorien über, die das Hauptgewicht auf eine primäre Schädigung der Milz und Leber legen.

Botazzi (12) war der erste gewesen, der bewiesen hatte, dass der Milz eine Eigenschaft zukommt, die Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten abzuschwächen und dieselben zur Hämolyse vorzubereiten. Metschnikoff (101, 103) hat dann gefunden, dass dies die Makrophagen bewirken, indem sie ein besonderes Hämolyticum secernieren (makrocytase hémolytique), das er nach einer Injektion von Gänseblut in die Peritonealhöhle der Kaninchen im Serum derselben nachweisen konnte. Gabbi (42) beobachtete bei Toluylendiaminvergiftung der Meerschweinchen globulifere unversehrte Erythrozyten enthaltende Milzzellen, Lapiecque und Vaste (80) wiesen auf die Rolle dieser Makrophagen bei der Toluylendiaminvergiftung hin. Wie oben erwähnt, hat schon Stadelmann (l. c.) die verschieden sich gestaltende Wirkung des Toluylendiamins auf verschiedene Tiere beobachtet. Katzen erhalten nur eine Hämoglobinurie und Hunde einen Ikterus meistens ohne jede Blutfarbstoffausscheidung durch die Niere. Für diese Erscheinung gibt er keine Erklärung, nur

meint er, dass wahrscheinlich die Erythrolyse von keiner Bedeutung für das Auftreten des Ikterus ist. Hunter (53) hat gezeigt, dass kleine Dosen des Giftes nur eine Alteration der Milz, mittlere Dosen Alterationen in dem Gefässgebiete der Milz, der Leber und der Vena splenicia hervorrufen und nur starke Dosen Veränderungen in dem Gesamtgebiete des Blutes zur Folge haben, die sich in dem Auftreten in dem Kreislauf von Erythrozytenschatten und gefärbter Körperchen (Abschnürungen der Erythrozyten) äussern. Nach chemischen Untersuchungen konnte er keine Anhäufung des Toluylendiamins in der Milz konstatieren. Als einer der ersten konstatierte er die wichtige Tatsache, dass entmilzte Tiere sich widerstandsfähiger gegen Toluylendiamin zeigten. Er kommt zu dem Schlusse, dass kleinere Dosen Metabolismus der Milzzellen anregen und dass es so in diesen zur passiven Hämolyse durch Erythrophagen kommt; stärkere Dosen üben eine Wirkung auch auf gastrointestinalem Gebiete aus, so dass es zum Auftreten der globuliferen Zellen und Alteration der roten Blutkörperchen kommt. Er nimmt also vor allem eine indirekte Wirkung des Toluylendiamins an und meint, dass nur bei mittelstarken Dosen eine direkte Hämolyse, d. h. eine Actualisierung des Giftes sich hinzugesellt (active Hämolyse). Biondi (14) bestätigt im allgemeinen die Befunde von Hunter (53). Er unterscheidet bei nicht entmilzten Tieren drei Grade der Wirkung: Schwache Dosen bewirken eine Zunahme der Erythrophagie in der Milz und in den verwandten Elementen des Gastro-intestinalgebietes. Diese globuliferen Zellen werden weiterhin von den Leberzellen aufgenommen und das in den ersteren enthaltene Hämoglobin wird unter Uebrigbleiben des Eisens zu Bilirubin verarbeitet. Ob dabei die aktive Hämolyse von gewisser Bedeutung ist, bleibt dahingestellt.*) Mittlere Dosen rufen eine noch stärkere Phagocytose der Erythrozyten hervor und eine direkte Hämolyse gesellt sich anscheinend hinzu. Daraus resultiert dann ein intensiver Ikterus. Bei stärksten Dosen dagegen werden nur die Erythrozyten von dem Gifte direkt angegriffen: es kommt zur starken Hämolyse und starker Hämoglobinurie. Dabei tritt aber

*) Siehe Kapitel „Eigene Versuche".

der Ikterus in nicht so intensiver Form auf als bei mittleren Dosen. Diese paradoxe Erscheinung erklärt sich durch einen kleineren Hämoglobingehalt der ausgelaugten Erythrozyten, sodass die Makrophagen viel kleinere Dosen des Hämoglobins der Leber zuzustellen imstande sind.

Da die Blutkörperchen der Katzen viel empfindlicher gegen direkte Einwirkung des Toluylendiamins sind, was sich in einer starken Hämoglobinurie äussert, so ist es auch verständlich, weshalb kein Ikterus bei diesen Tieren zustande kommt. Bei entmilzten Tieren beobachtete er auch eine grössere Widerstandsfähigkeit und nur bei auffällig starken Dosen konnte er deutlichen Ikterus erzielen*), der mit einer starken Hämoglobinurie einherging. Im Blute fand er entfärbte Erythrozyten, aber in der Milz keine globuliferen Zellen; er findet also nur eine direkte Wirkung auf das Blut in vivo.

Entmilzte normale Tiere, wie das von Chaliet, Charlet (13) nachgewiesen wurde, zeigen eine langdauernde gesteigerte Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypisotonischen Kochsalzlösungen.*)

Nach diesen Befunden liegt es auf der Hand, dass der Milz eine nicht unbedeutende Rolle in der Pathogenese des hämolytischen Ikterus zukommt; derselbe kann aber auch ohne Mitwirkung der Milz zustande kommen, was sich dadurch erklären lässt, dass die passive Hämolyse vielleicht auch durch andere Organe des hämotopoetischen Systems bewirkt werden kann. So hat Reich (127) auf globulifere Zellen des Knochenmarks hingewiesen.

Was die Leber anbetrifft, namentlich die Kupfer'schen Zellen derselben, so wird diesen allgemein eine phagocytäre Kraft zugeschrieben.

Auch Bianchi (10) misst den Kupfer'schen Sternzellen der normalen Leber eine ausgesprochene phagocytäre Fähigkeit bei, was er durch Injektionen von heterogenem Blute veranschaulicht hat. Durch Injektionen von Pyrogallussäure erzielte er ei-

*) Einer entmilzten 6500 gr wiegenden Hündin hat er 0,45 gr subcutan eingeführt.

*) Wie es bei entmilzten Toluylendiamintieren ist, konnten wir keine Angaben in der Literatur finden.

nen Ikterus, bei dem sich dasselbe Verhalten der Kupfer'schen Sternzellen zeigte. Bei entmilzten Hunden und darauf erfolgter Einverleibung der Pyrogallussäure konnte er keinen Ikterus konstatieren, aber noch stärkere phagocytäre Kraft der Sternzellen und auch gesteigerten erythrolytischen vermöge der Lymphdrüsen und des Knochenmarks. Er gibt keine Erklärung für das Nichtauftreten des Ikterus. Oben wurde aber gezeigt, dass Biondi (l. c.) bei entmilzten Tieren Ikterus mit stärksten Dosen doch hervorrufen konnte und der Grund für den negativen Ausfall der Versuche von Bianchi ist vielleicht darin zu suchen, dass dabei nicht genügend starke Dosen angewandt wurden. Fanny Albrecht (8) konnte bei entmilzten Kaninchen eine stärkere Widerstandsfähigkeit gegenüber der Pyrodinvergiftung konstatieren, dabei wies sie herdförmig angeordnete myeloide Zellen in der Leber nach und fand im Harne Urobilin. Auch konstatierte sie, dass die Leber der entmilzten Tiere weniger schwer verändert erscheint, aber der Gehalt der Leber an pigmentierten und blutkörperchenhaltigen Zellen sowohl bei entmilzten, wie auch bei normalen Tieren vollständig gleich ist, welcher Befund beweist, dass dieselben von vornherein der Leber zugehören und nicht aus der Milz stammen und in der Leber die gleiche Aufgabe erfüllen wie in der Milz. Auf Grund dieser Befunde kommt die Verfasserin zu dem Schlusse, dass irgendwelche Toxine der Milz die Leber sekundär schädigen und dass auch ohne Beteiligung der Milz bei Blutvergiftung die Schädigung und daraus resultierende Anämie zustande kommen kann.

Es ist jetzt die Frage zu erörtern, welcher Art die Stoffe sind, die bei der Toluylendiaminvergiftung sich im Organismus bilden und zerstörend auf die roten Blutkörperchen einwirken, denn Toluylendiamin selbst wirkt ja nicht auf die Erythrozyten. Es kann sich also nur um lytische Abbauprodukte oder Giftungsprodukte des Giftes handeln, oder um toxische Substanzen, die unter der Wirkung der Gifte sich aus Organen (z. B. Milz) bilden, oder gleichzeitig um beide Faktoren:

Ueber die Unwirksamkeit von frischen Organextrakten normaler Tiere war schon oben die Rede. Auch Jannowicz und Pick (67) bewiesen, dass auch der Zellbrei frischer Or-

ganextrakte auch mit dem Toluylendiamin bei Bruttemperatur zusammen gebracht keine Hämolyse hervorruft. Auch haben sie nochmals gezeigt, dass Toluylendiamin allein in vitro keine hämolytische Fähigkeit besitzt. H. Vaquez und Aubertin (146) haben auch hämolytische Fähigkeit der Kochsalzextrakte aus der Milz eines infolge hämolytischen Ikterus gestorbenen Menschen festgestellt. Gilbert (45) fand eine ausgesprochene hämolytische Fähigkeit der Milzextrakte von den mit Toluylendiamin vergifteten Tieren. Faust und Tallquist (37) haben festgestellt, dass bei der Botriocephalusanämie sich Oelsäure in den Organen bildet, die die Abschwächung der roten Blutkörperchen hervorruft, sodass es zum Zerfall derselben in der Milz und Leber kommt. Joannowicz und Pick (l. c.) haben ähnliche Verhältnisse bei dem Toluylendiaminikterus gefunden und angenommen, dass diese Stoffe der Klasse niederer und höherer Fettsäuren zuzureihen sind.

An dieser Stelle sei es erlaubt, die Resultate ihrer Arbeit anzuführen, die sie in folgenden Sätzen zusammenfassen:

„Wir müssen nach unseren Versuchsergebnissen streng unterscheiden zwischen der acuten, innerhalb weniger Stunden zum Tode führenden Vergiftung und der sich über mehrere Tage und Wochen erstreckenden chronischen. Bei der ersteren gewinnen wir im Extrakte der nicht verfetteten Leber ein intensiv wirkendes Hämolysin, welches durch Milzexstirpation nicht beeinflussbar ist und wahrscheinlich unter dem unmittelbaren Einflusse des Toluylendiamins gebildet wird. Dieses Hämolysin findet sich in den Fällen subacuter und chronischer Vergiftung nur in geringer Menge, da der grösste Teil desselben, bereits von den roten Blutkörperchen gebunden, zu deren Zerstörung geführt hat. Dagegen entsteht parallel mit den bei der chronischen Vergiftung auftretenden Verfettung der Leber ein zweites, durch die Milzextirpation beeinflussbares Hämolysin, welches mit jenen hämolytischen Substanzen identisch sein dürfte, welche bei fettiger Organmetamorphose bezw. bei der Organanalyse entstehen und im wesentlichen niederen und höheren Fettsäuren zuzureihen sind. Auf Grund unserer Versuche drängt sich die Vorstellung auf, dass die Beeinflussung des Verlaufes der Toluylendiamin-

vergiftung durch die Milzextirpation unter anderem in der Weise erfolgt, dass das Auftreten der fettigen Metamorphose der Leber sowohl, zeitlich als auch der Intensität nach, behindert wird. Die roten Blutkörperchen toluylendiaminvergifteter Hunde weisen keine Resistenzverminderung gegenüber Organhämolysinen auf. Aus der nicht verfetteten Leber auch durch Toluylendiamin vergifteter Hunde lässt sich ein Hämolysin gewinnen, welches in Aethyl- und Methylalkohol, in Aether und Aceton löslich ist und sich hitzebeständig erweist. Die Organhämolyse, hervorgerufen durch autolytische Prozesse, wird bedingt durch das Auftreten von Aether und acetonlöslichen Fettsäuren, die sich zum grössten Teile aus den nicht hämolytisch wirkenden Lipoiden bilden. In der verfetteten Leber chronisch mit Toluylendiamin vergifteter Hunde lassen sich Palmitin-Stearin- und Oelsäuren nachweisen.

Die Oelsäurehämolyse kann sowohl durch Organeiweiss als auch durch Neutralfette gehemmt und aufgehoben werden."

Wir kommen also zu dem Schlusse, dass es bei Toluylendiaminikterus und Toluylendiaminanämie und höchstwahrscheinlich auch beim hämolytischen Ikterus des Menschen sich nicht nur um eine Vergiftung der roten Blutkörperchen handelt, sondern auch um eine Schädigung der Milz und der Leber und zwar der hämolytischen Funktionszellen dieser beiden Organe. Es ist also eine Zellsystemvergiftung und dieses System sind die Makrophagen und Erythrophagen. Die Erythrophagen der Milz sind gewisse Pulpazellen, in der Leber sind es Kupffer'sche Sternzellen.

Wir müssen also nicht nur eine primäre Resistenzverminderung, hervorgerufen durch die Gifte oder seine Abbauprodukte und den daraus resultierenden rein anhepatischen Ikterus im Sinne von Fiessinger, Widal und anderer französischer Autoren annehmen, sondern es muss in der Tat eine coordinierte und superordinierte funktionelle Milz-Lebererkrankung angenommen werden.

Im Anschluss an dieses Kapitel seien unsere eigenen Versuche mit Toluylendiaminvergiftung angeführt.

Eigene Versuche.

Der Zweck unserer Versuche mit Toluylendiaminvergiftung war das Studium des Verhaltens der Hunde gegen die Einverleibung von in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten, frischen arteigenen Blutkörperchen (oder lackfarbenen Blutes) mit gleichzeitiger Injektion subtoxischer[1]) Dosen des Toluylendiamins[2]). In dieser Kombination sind unseres Wissens die Versuche noch niemals angestellt worden.

In unseren Kontrollversuchen haben wir festgestellt, dass die Injektionen von ganz frischen, sterilen arteigenen Blutkörperchen keine Spur von Hämoglobinurie oder von Bilirubinurie erzeugen[3]).

---

[1]) In allen bis jetzt erschienenen Arbeiten über den Toluylendiaminikterus war die minimalste von den Autoren angewandte Dosis 0,02 gr Toluylendiamins pro Kilo Körpergewicht.

[2]) Wir haben ausschliesslich o-p-Verbindung (1:2:4) des Toluylendiamins verwendet.

[3]) Es sei an dieser Stelle die Frage betreffend den Einfluss der Hämoglobininjektionen auf das Auftreten des Bilirubins im Harne flüchtig berührt, da wir selbst auch mit Hämoglobininjektionen experimentiert haben, was auch als Kontrollversuche für das Studium der Toluylendiaminvergiftung diente.

Bei den Hämoglobineinspritzungen sind verschiedene Autoren zu widersprechenden Resultaten gekommen.

Vossius (148) injicierte den Hunden 8 gr. Hämoglobinkristalle, konnte aber weder Hämoglobinurie, noch Bilirubinurie erzeugen.

Gorodecki (43) injicierte subcutan, intravenös und intraperitoneal ca. 10 gr. Hämoglobinkristalle seinen Versuchstieren, erzielte aber auch keine Hämoglubinurie oder Bilirubinurie.

Tarchanoff (140) erzielte mit der intravenösen Injektion von 100 ccm 10% Hämoglobinlösung ausgeprägte Bilirubinurie.

Stadelmann (129) hat viel grössere Dosen (bis zu 40,0 gr. feuchter Hämoglobinkristalle) den Hunden intravenös beigebracht und starke Hämoglobinurie, dagegen nur ganz schwache Bilirubinurie hervorgerufen.

Stark (136) hat nach sehr reichlichen und wiederholten Hämoglobininjektionen niemals Bilirubinurie, dagegen starke Hämoglobinurie beobachten können.

Kuntze (70) hat festgestellt, dass eine Einspritzung chemisch reiner Hämoglobinkristalle von Tieren bis zu $^1/_{19}$ des Gesamtkörperhämoglobins ohne Hämoglobinurie vertragen werden kann. Bei der Einspritzung des Lackfarbenblutes erschien das Hämoglobin schon, nachdem den Tieren ca.

Der Beschreibung unserer Versuche sei die Methodik derselben vorausgeschickt.

Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe im Urin haben wir uns nicht nur der Gmelin'schen, sondern auch gleichzeitig der Huppert'schen Reaktion bedient, und zwar aus dem Grunde, weil erstens die Huppertsche Reaktion empfindlicher, als die Gmelin'sche zu sein scheint und zweitens die letzte Reaktion bei dem oft dunklen und trüben Harn der Hunde nicht immer zuverlässig ist, so dass die Beurteilung, ob die Reaktion positiv oder negativ ausgefallen ist, bei nicht zu reichlicher Anwesenheit der Gallenfarbstoffe im Urin sich oft sehr schwierig gestaltet und zu Irrtümern Veranlassung geben kann. Vollständig unmöglich wird die Beurteilung der Anwesenheit oder der Abwesenheit der Gallenfarbstoffe bei dem stark hämoglobinhaltigen Harne.

$^1/_{60}$ des Gesamtkörperhämoglobins einverleibt worden war. Dabei hat keine Bilirubinurie beobachtet werden können. Damit hat er also bewiesen, dass das Auftreten des Hämoglobins im Harne von den Blutkörperchenstromata zu beeinflussen ist.

In neuerer Zeit hat Fiessinger (32) durch Hämoglobininjektionen bei den Hunden den Ikterus erzielt. Wie gross dabei die Hämoglobinmenge war, ist aus der Arbeit nicht zu ersehen.

Pearce (17) konnte bei rasch erfolgenden Hämoglobininjectionen von nicht unter 0,25 gr. per Kilo eine von Cholurie begleitende Hämoglobinurie erzielen. Dagegen können die Tiere bei langsam erfolgter Injektion viel grössere Dosen ohne Auftreten von Cholurie vertragen. Die Milzextirpation steigert nur unbedeutend die Toleranz gegen das Hämoglobin. Die widersprechenden Resultate der oben erwähnten Versuche lassen sich vielleicht durch die ungleich grossen Mengen des injicierten Hämoglobins erklären.

Wir selbst haben in einem Versuche Lackfarbenblut, das aus 100 ccm frischen defibrinierten Blutes gewonnen wurde, injiciert. Wir konnten sogar mit Hilfe der Huppert'schen Reaktion keine Bilirubinurie nachweisen, aber eine starke vier Tage dauernde Hämoglobinurie (das Gewicht des Hundes wurde leider nicht notiert). Bei zwei anderen (Exp. XVIII u. XIX) 0,5 Kilo und 7,5 Kilo wiegenden Tieren haben wir dem ersten 100 ccm, dem zweiten 70 ccm Lackfarbenblut intravenös injiciert, auch in diesen Fällen war keine Spur von Gallenfarbstoffen im Urin zu finden. Möglicherweise war das injicierte Quantum etwas gering. Auch haben wir einem kleinen Hunde (Exp. VI) die aus 200 ccm Biut gewonnene Stromata injiciert und nur eine leichte, einen Tag dauernde Hämoglobinurie erzielt.

Die Huppert'sche Reaktion[4]) haben wir genau nach Vorschrift von Hammarsten (63) vorgenommen. Hammarsten empfiehlt, diese Reaktion folgenderweise aufzustellen: „Man setzt dem Harne Kalkwasser oder erst etwas Chlorkalziumlösung und dann eine Lösung von Soda oder Ammoniumkarbonat zu. Den Niederschlag filtriert man ab, wäscht aus, löst den Alkohol, welcher in 100 ccm 3 ccm concentrierte Salzsäure enthält (F. Munk) und erhitzt zum Sieden, wobei die Lösung grün oder blaugrün wird. Nach Sakayama ist die Empfindlichkeit bei Anwendung von einem eisenchloridhaltigen Säurealkoholgemenge noch grösser."

Während zwei oder drei Tagen vor den Versuchen haben wir den Urin der Versuchstiere auf Gallenfarbstoff geprüft, wobei wir, wenn auch nur Spuren davon nachzuweisen waren, solche Tiere nicht für die Versuche anwandten[5]).

Für die Experimente wurden nur normale Tiere verwendet und wegen der Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen neue Gaben des Toluylendiamins haben wir nur einmal mit einem Tiere experimentiert.

Bei den kleinen Dosen Toluylendiamins (von 0,005 bis 0,01 pro Kilo), deren wir uns bedienten, konnten wir natürlich nur die leichtesten Grade des Ikterus erzielen. Als Massstab diente uns die Bilirubinurie und nicht die ikterische Skleren- oder Schleimhautverfärbung der Hunde, da die Beurteilung leichter ikterischer Farbenänderungen auf denselben, bei den, oft schon von Haus aus bräunlichen Schleimhäuten der Hunde, meistens unmöglich ist. Es existiert auch ein gewisser Unterschied in dem zeitlichen Auftreten der Cholurie und des Haut- und Schleimhäuteikterus zwischen dem Menschen und den Hunden.

---

[4]) Siehe Huppert: Zur Gallenfarbstoffprobe. Archiv für Heilkunde VIII, S. 35.

Der Autor selbst hat diese Reaktion folgenderweise ausgeführt: Der Harn wurde mit Kalkwasser versetzt. Der Niederschlag wurde im Ueberschuss verdünnter Schwefelsäure gelöst und erwärmt, wobei grüne bis blaue Färbung durch Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin entstand.

[5]) Wir konnten wiederholt beobachten, dass die gänzlich normalen Tiere gallenfarbstoffhaltigen Urin aufwiesen.

So gibt Quincke (122) in Notnagels Handbuch ein Schema an, woraus zu ersehen ist, dass beim Ikterus des Menschen zuerst eine Verfärbung der Skleren und der Haut sich bemerkbar macht und erst später eine Cholurie aufzutreten pflegt, so dass es bei leichten Graden von Ikterus überhaupt zu keiner Ausscheidung der Gallenfarbstoffe durch den Harn kommt. Dagegen war bei den Hunden, wie Stadelmann bei einigen Versuchen beobachten konnte, sogar mit den Dosen bis zu 0,1 gr Toluylendiamins pro Kilo keine Verfärbung der Skleren und der Schleimhäute zu konstatieren, obgleich die Sektion die gravierendsten Anzeichen für einen beginnenden Ikterus ergab. Aber der Urin war stark gallenfarbstoffhaltig. Daraus ist zu ersehen, dass die Cholurie bei den Hunden als das früheste Symptom des beginnenden Ikterus zu betrachten ist.

Im ganzen (mit Kontrollversuchen) haben wir 19 Versuche an Hunden aufgestellt und ausschliesslich mit sterilem arteigenen Blute gearbeitet.

Die erste Aufgabe für uns war die, eine Grenzdose des Toluylendiamins zu bestimmen, bei welcher eben keine Cholurie auftritt.

Exp. VIII. Schwarzgrauer Hund von 6,8 Kilo Gewicht.

13. X. und 14. X. wird der Harn auf Gallenfarbstoffe geprüft. Gmelin'sche Reaktion negativ.

Huppert'sche Reaktion negativ.

15. X. bekommt intravenös 4 ccm 1% Toluylendiaminlösung ($=^1/_{175}$ pro Kilo): Urin hell; schwach sauer.

Beide Reaktionen negativ.

16. X. und 17. X. Urin hell. Gmelin, Huppert sind negativ. Die ganze Zeit Skleren und Schleimhäute normal.

17. X. abends bekommt noch 0,01 gr pro Kilo.

18. X. Urin hell. Gmelin und Huppert negativ.

19. X. Urin gelblich; Gmelin und Huppert negativ.

20. X. Urin grünlich-gelb; Gmelinsuspekt; Huppert schwach positiv (schwach blaue Färbung des Säurealkohols).

21. X. und 22. X. Urin hell. Gmelin und Huppert sind negativ.

Exp. IX. Ein weisser Hund mit schwarzen Flecken, von 5,25 Kilo Gewicht.

12. X. und 13. X. Urin gallenfarbstoffrei, von gelblicher Farbe.

14. X. bekommt der Hund 0,01 pro Kilo Toluylendiamin.

15. X. Urin gelblich. Gmelin, Huppert negativ.

16. X. Urin nahezu neutral. Gmelin, Huppert negativ.

17. X. Gmelin, Huppert sind negativ; bekommt am Tage noch 5 ccm 1% Toluylendiamin (0,01 pro Kilo).

18. X. Urin gelb; Gmelin und Huppert sind negativ.

19. X. Urin gelb; Gmelin suspekt; Huppert positiv.

20. X. Urin grünlich-gelb; concentriert; Gmelin deutlich positiv, Huppert positiv.

21. X. Urin concentriert; stark alkalisch, Gmelin suspekt, Huppert positiv.

22. X. Urin gelb, Gmelin und Huppert sind negativ.

Beide Tiere waren die ganze Zeit normal, Skleren und Schleimhäute auch normal. Wir haben also bei dem ersten Hunde kaum zu konstatierende Bilirubinurie während eines Tages, und bei dem zweiten etwas stärkere während zweier Tage beobachtet.

Bei beiden Tieren ist die Cholurie nur bei zweiter Injektion aufgetreten, also nur nach Einverleibung von etwa 0,02 gr des Toluylendiamins pro Kilo. Wir haben daraus geschlossen, dass Dosen von je 0,01 pro Kilo sicher keine Bilirubinurie herbeiführen.

Die Kontrollversuche mit den Injektionen von frischen Blutkörperchen wurden bei drei Tieren angestellt.

Exp. II. Einem kleinen weissen Hunde wird 250 ccm frischen Blutes subcutan injiciert; am folgenden Tage grosser Hämatom an der Injektionsstelle. Urin weder gallenfarbstoff- noch eiweiss- und bluthaltig. Den nächsten Morgen tot aufgefunden.

Exp. IV. Ein kleiner grauer Hund erhält am 1. VIII. subcutan 100 ccm frischen defibrinierten Blutes.

2. VIII. Blutergüsse sind resorbiert. Urin alkalisch. Eiweiss- und Blutfarbstoffproben negativ.

Gmelin und Huppert — negativ.

3. VIII. Urin alkalisch; alle Reaktionen — negativ. Gmelin, Huppert — negativ.

4. VIII., 5. VIII., 6. VIII. Dasselbe Verhalten. Das Tier ist normal.

Exp. VII. Einem mittelgrossen Hunde wird intravenös 100 ccm frischer roter Blutkörperchen, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, injiciert.

16. VIII., 17. VIII., 18. VIII. Das Tier ist normal.

Urin erste drei Tage war alkalisch, nachdem sauer.

Harn enthielt keine pathologischen Bestandteile, nur war die Gmelin'sche Reaktion am 17. VIII. und 18. VIII. unbestimmt, aber bei der Kontrolle mittels Huppert'scher Reaktion erwies sich der Harn als vollständig gallenfarbstoffrei.

Das Tier war die ganze Zeit normal.

Bei diesen Kontrollversuchen konnten wir konstatieren, dass frisches, unversehrtes und steriles arteigenes Blut weder Hämoglobinurie noch Bilirubinurie oder sonstige krankhafte Erscheinungen hervorruft.

Wir gehen zu den Versuchen mit der Einspritzung des frischen, arteigenen Blutes und subtoxischen Dosen des Toluylendiamins über.

Dazu haben wir auch ganz normale, mit Toluylendiamin nicht vorbehandelte Hunde verwendet, da infolge der Veränderung der Toleranz der Tiere gegen neue Gaben des Giftes würden unsere Versuche nicht einwandfrei gewesen sein.

Exp. XI. Ein schwarzer Hund von 5 Kilo Gewicht erhält 100 ccm frischen defibrinierten Blutes in die vena jugularis eingespritzt.

23. X. Es gelang durch Catheterismus gegen 3 ccm Urin zu erhalten. Urin ist schwach sauer, sieht dunkelgelb aus, klar.

Gmelin — positiv (?) (brauner Ring), Huppert — positiv.

23. X. abends. Urin sauer, orange, klar. Gmelin — grünbrauner Ring; Huppert positiv.

24. X. Urin orange, klar, sauer.

An Skleren kein.

NB. Es haben sich Zahnfleischblutungen gezeigt.

Gmelin — deutlich grüner Ring.

Huppert — positiv.

25. X. Skleren normal. Urin orange, alkalisch. Gmelin — stark positiv; Huppert positiv.

26. X. Urin nicht untersucht.

27. X. Urin orange, alkalisch.

Gmelin — stark positiv. Huppert — positiv.

28. X. Mittels Catheterismus wird etwa 1 ccm Urin gewonnen.

Huppert'sche Reaktion — deutlich positiv.

29. X. Urin sauer, gelb-grünlich. Gmelin — positiv.

31. X. Urin nicht untersucht.

1. XI. Der Hund tot aufgefunden.

Sektion: Ikterus der Gewebe lässt sich nicht konstatieren; Leber sehr blutreich. Gallenblase gefüllt. Galle nicht auffallend. Aus der prall gefüllten Harnblase wird orange-farbener Urin mit gelbem Schaum abgenommen.

Gmelin — positiv.

Huppert — positiv.

Exp. XIII. 24. X. Ein schwarzer Hund, 6,85 Kilo Gewicht, bekommt 100 ccm frisches Blut intravenös.

25. X. Urin sauer. Gmelin — negativ. (Weisser Ring).

Erhält am Tage 3,5 ccm 1% Toluylendiaminlösung intravenös.

26. X. Der Hund tot aufgefunden.

NB. An der Injektionsstelle grosser Hämatom.

27. X. Sektion: Kein Ikterus der Gewebe und inneren Organe. Gallenblase prall gefüllt. Galle grünlich, flüssig. Aus der Harnblase wird 20 ccm Harn gewonnen; Urin gelb, sauer. Huppert — negativ, Eiweissprobe positiv (weisser Ring).

Gmelin — negativ.

Das negative Resultat, welches dieses Experiment ergeben hat, ist dadurch zu erklären, dass wegen des bald erfolgten Todes es zu keiner Cholurie kommen konnte.

Exp. XIV. Ein Hund von 10 Kilo Gewicht erhält am 2. XI. 150 ccm Blut mit 5 ccm Toluylendiamin (1%) gemischt intravenös injiciert.

NB. Vor dem Versuch war es unmöglich, Urin zu erhalten, um auf Gallenfarbstoff zu untersuchen.

Abends Urin:

Gmelin — unbestimmt.

Huppert schwach positiv.

(Schwache blaue Verfärbung des Säurealkohols).

3. XI. Urin stark alkalisch, concentriert.
   Gmelin — stark positiv.
   Huppert — positiv.
4. XI. Urin orange, sauer.
   Gmelin — positiv.
5. XI. Gmelin — schwach positiv.
   Huppert — positiv.
5. XI. Der Hund tot aufgefunden.

Sektion: Es lässt sich nichts Abnormes konstatieren.

Aus der Harnblase gewonnenes Urin gelb, ergibt positive Huppert'sche Reaktion.

Exp. XVI. Einem 8 Kilo wiegenden Hunde wird 100 ccm frisches Blut mit 8 ccm Toluylendiamin (1%) intravenös injiciert (also 0,01 pro Kilo Toluylendiamin).

11. II. und 12. II.
   Gmelin — negativ.
   Huppert negativ.
13. II. Urin concentriert.
   Gmelin — stark positiv.
   Guajackprobe — negativ.
14. II. Urin hell, alkalisch.
   Gmelin — schwach positiv.
   Guajack — negativ.
15. II. Urin dunkel.
   Gmelin — stark positiv.
   Guajack — negativ.
16. II. Urin grünlich-gelb, alkalisch.
   Gmelin — positiv (stark).
17. II. Wenig Urin.
   Gmelin — undeutlich.
   Huppert — positiv.
18. II. Urin hell.
   Gmelin — noch positiv.

Das Tier ist normal.

19. II. Urin hell, Gmelin negativ
   Huppert „

20. II. Urin hell Gmelin negativ
Huppert „
21. II. „ „ Gmelin negativ
Huppert „
22. II. „ „ Gmelin „
Huppert „

Kein Ikterus der Skleren und Schleimhäute.

In dem Experiment XI hat also der Hund 0,01 Toluylendiamin pro Kilo erhalten und wir haben eine starke 8 Tage andauernde Cholurie beobachten können, aber ohne ikterische Verfärbung der inneren Organe und des Unterhautzellgewebes.

Im Experiment XVI wurde auch 0,01 pro Kilo einverleibt und die Cholurie liess sich während fünf Tagen konstatieren.

In dem Experiment XIV wurde nur eine winzige Dosis von 0,05 gr pro Kilo injiciert, dabei machte sich am folgenden Tage starke Cholurie bemerkbar, die in abgeschwächter Form während dreier Tage bis zum Tode andauerte.

Aus diesen Experimenten können wir den Schluss ziehen, dass die Dosen des Toluylendiamins, die an und für sich keine Cholurie hervorrufen, bei der gleichzeitigen oder kurz vorhergegangenen Injektion des frischen arteigenen Blutes eine Cholurie zur Folge haben; wir müssen also annehmen, das subtoxische Dosen von Toluylendiamin doch schon eine nicht nachweisbare funktionelle Schädigung der Milz und der Leber verursachen; kommt zu dieser Schädigung noch ein vermehrtes Material hinzu (rote Blutkörperchen), so erfolgt eine Cholurie.

Um zu prüfen, in welcher Form das zugestellte Hämoglobinmaterial geigneter für das Auftreten des Ikterus ist, haben wir auch Versuche mit der Injektion des lackfarbenen Blutes und einer subtoxischen Dosis von Toluylendiamin aufgestellt.[7])

Exp. III. Ein kleiner Pudel, 250 ccm Blut aus Carotis entnommen; die Wunde wird vernäht. Blut defibriniert.

2. VIII. 50 ccm defibriniertes und lackfarben gemachtes Blut subcutan injiciert.

---

[6]) Leider konnten wir aus äusseren Gründen ähnliche Versuche mit Einspritzung der Erythrocytenstromata und des Toluylendiamins nicht anstellen.

3. VIII. 30 ccm Urin: trüb, braunrot. Urin stark bluthaltig (Guajackprobe) keine roten Blutkörperchen im Sediment. Eiweiss negativ. negativ. Gmelin — negativ. (Hämatome — resorbiert).

4. VIII. 200 ccm Urin: klar. Skleren, Schleimhäute normal. Urin dunkel, bräunlich. Blut positiv. Gmelin — negativ, Eiweiss negativ, Zucker negativ. Reaktion sauer.

5. VIII. Urin noch bluthaltig.
Gmelin — negativ.
Eiweiss — negativ.

6. VIII. Urin, Guajack — positiv.
Gmelin — negativ.
Eiweissprobe negativ.

7. VIII. Guajack negativ. Benzidinprobe schwach positiv. Gmelin — negativ.

Exp. V. Schwarzer Hund bekommt intravenös Lackfarbenblut, was aus 100 ccm Blut gewonnen wurde.

6. VIII. Urin sauer.
700 ccm von dunkelbrauner Farbe.
Guajack stark positiv. Eiweiss negativ. Gmelin — negativ.

7. VIII. Blut positiv. Gmelin negativ. Huppert — negativ. Skleren, Schleimhäute normal.

8. VIII. Benzidinprobe positiv.
(Guajack negativ) Eiweiss negativ. (Reaktion alkalisch). Gmelin negativ. Huppert negativ.

9. VIII. Benzidin negativ. (Guajack negativ).
Gmelin negativ.
Huppert negativ.

Diese Kontrollversuche ergaben nur eine mehr oder minder starke Hämoglobinurie, aber keine Bilirubinurie.

Versuche mit gleichzeitiger Einspritzung des Lackfarbenblutes und des Toluylendiamins:

Exp. XVIII. Ein schwarzer Hund mit weissen Flecken von 8,5 Kilo Gewicht.

3. III. Urin hell.
Huppert — negativ.

4. III. Urin hell.

Gmelin — negativ.
Huppert — negativ.

Erhält abends intravenös 110 ccm Lackfarbenblut und 8,5 ccm Toluylendiamin (1%).

5. III. Urin gelb, alkalisch.
Eiweiss negativ. Guajack schwach positiv.
Gmelin — negativ. Huppert — negativ.

5. III. 5 Uhr abends: Urin gelb, alkalisch. Eiweiss positiv. Guajack schwach positiv.
Gmelin — negativ. Huppert — negativ.

6. III. Eiweiss negativ. Guajack schwach positiv.
Gmelin — negativ. Huppert — negativ.

7. III. Urin gelb. Reaktion sauer.
Eiweiss — Spuren. Guajack negativ.
Gmelin — negativ. Huppert — negativ.

8. III. Urin gelb. Eiweiss negativ. Guajack — negativ.
Gmelin — negativ. Huppert — negativ.
NB. Das Tier frisst nicht, ist apathisch.

Exp. XIX. Ein gelber Hund von 7,5 Kilo Gewicht.

3. III. Urin hell.
Huppert — negativ.

4. III. Urin:
Gmelin — negativ.
Huppert — negativ.

Erhält an demselben Tage 80 ccm Lackfarbenblut, dabei 30 ccm intravenös, 50 ccm intraperitoneal 1) Toluylendiamin 7,6 ccm 1%, auch intraperitoneal.

5. III. Urin dunkel, alkalisch.
Eiweiss positiv. Guajack positiv.
Huppert negativ. Gmelin negativ.

6. III. Eiweiss negativ. Guajack schwach positiv.
Gmelin negativ. Huppert negativ.

7. III. Urin gelb, alkalisch.

---

[7]) Nachdem die Canüle abgeglitten war, ist es nicht mehr gelungen, die übriggebliebene Flüssigkeit intravenös einzuspritzen. Der Hund war sehr klein mit ganz kurzen Beinen, daher — intraperitoneale Einspritzung.

Eiweiss positiv. Guajack negativ. Gmelin (brauner Ring). Huppert negativ.

8. III. Eiweiss positiv. Guajack negativ. Gmelin negativ. Huppert negativ.

Das Tier anscheinend normal.

Bei diesen Versuchen konnten wir also nur eine starke Hämoglobinurie und Albuminurie konstatieren. Von den Gallenfarbstoffen war in beiden Fällen keine Spur zu finden. Diese Ergebnisse lassen sich insofern verwerten, als wegen der raschen Ausscheidung des gelösten Hämoglobins durch die Niere der Leber und der Milz keine genügende Menge des Hämoglobins zugestellt werden konnte. Ausserdem lässt sich aus diesen Versuchen schliessen, dass, wie es schon Hunter (53) anzunehmen geneigt war, bei kleinen Dosen des Toluylendiamins der activen Hämolyse in dem Zustandekommen des Ikterus keine Rolle zuzuschreiben ist.

Wir fassen noch kurz die Versuchsergebnisse in folgenden Sätzen zusammen:

1. Arteigenes Lackfarbenblut in grossen Mengen subcutan oder intravenös injiciert, führen bei den Hunden, wenigstens bei Dosen, die wir angewandt haben, nur zu einer Hämoglobinurie, aber zu keiner Cholurie.
2. Die Einspritzung von frischen, sterilen, arteigenen gewaschenen Blutkörperchen bezw. die subcutane intraperitoneale oder intravenöse Injektion von defibriniertem Blute in grosser Menge ruft weder Cholurie, noch Hämoglobinurie hervor.
3. Die Einführung des Toluylendiamins bis zu 0,01 gr pro Kilo Körpergewicht oder etwas mehr hat bei Hunden keinen Ikterus und auch keine Cholurie zur Folge.
4. Nach Infusion von 0,01 gr und sogar der von uns angewandten minimalsten Dosis von 0,005 gr Toluylendiamin pro Kilo Körpergewicht mit gleichzeitiger oder vorausgegangener Einverleibung grosser Mengen von arteigenen, frischen, sterilen Blutkörperchen bezw. defibrinierten Blutes lässt sich eine andauernde und starke Cholurie konstatieren.

5. Eine Infusion von grossen Mengen des arteigenen lackfarbenen sterilen Blutes und gleichzeitiger Einspritzung von 0,01 gr Toluylendiamin pro Kilo Körpergewicht führt nur zu einer starken Hämoglobinurie, bei der sich aber keine Cholurie bemerkbar macht.
6. Aktive Hämolyse (im Sinne Hunter) spielt bei kleinsten Dosen des Toluylendiamins in dem Auftreten der Cholurie wohl keine Rolle, und nur eine passive Hämolyse, d. h. durch Erythrophagen der Milz, Kupfer'sche Sternzellen der Leber u. s. w. bewirkte ist von Bedeutung.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. A. Pappenheim für das mir gestellte Thema und die mir bereitwilligst geleistete Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Abderhalden: Lehrbuch d. physiolog. Chemie 2. A. 1909.
2. Abramow: Virchow's Archiv Bd. 181. S. 201.
3. Achard: Foix et Salin Les propriétés hémolytiques des extraits d'organes. La presse médicale 13 Fevr. 1913. Nr. 13.
4. — Pouvoir autohémolytique de la rate. Comptes rendus de la soc. de biologie 23 Dec. 1911. S. 702.
5. Afanassiew: Zeitschrift f. klin. Medizin Bd. 6.
6. Armand-Deville et Fenillé — Anémie splenomégalique avec fragilité Bullet. et mémoires d. Société des hôpitaux de Paris. XXVI. p. 266. 1909.
7. Asp und Schmulewitsch (Arbeiten d. physiol. Inst. z. Leipzig 1873. cit. nach Stern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 19).
8. Albrecht, Fanny: Entstehung d. myeloiden Metaplasie bei exper. Blutgiftanämien.
   Frankfurter Zeitung f. Pathologie Bd. 12. H. II.
9. Benjamin und Sluka: Ueber eine chron. mit Ikterus einhergehende Erkrankung des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 34.
10. Bianchi: Beitr. zum Studium d. Kupffer'schen Sternzellen. II Morgagni Januar 1913. Ref. in Münchener Mediz. Wochenschrift Nr. 21. 1913. S. 1167.
11. Blumenreich & Jacobi: Zeitschr. f. Hygiene 29. 1908.
12. Botazzi: Lo sperimentale 1894. S. 433. Zit. nach Biondi Ziegler's Beiträge Bd. XVIII.
13. Breschat (cit. nach Stadelmann.) Der Ikterus. Stuttgart 1890.
14. Biondi: Exper. Untersuch. über d. Wirk. des Toluylendiamins Ziegl. Beiträge. Bd. XVIII.
15. Browicz: Virchow's Archiv Bd. 168.
16. Brugsch & Joshimoto: Ztschrf. g. exp. path. Ther. Bd. 8.
17. Bergel: Münchener Mediz. Wochenschrift 1909. Nr. 2
18. Benjamin & Sluka, Ref. von Isaac in Schmidt's Jahrbüchern. 1911. Bd. 310.
19. Chaliet und Charlet: L'Etat de la résistance. Globulaire chez les chilens.

20. Castello u. Pollieer: Wiener klin. Wochenschr. Nr. 10. 1913. Nr. 6 pag. 63—70.
21. Chauffard u. Troisier: Das Rapports Certains ané mies splenomegaliques avec l'ictère hémolyt.' congenit. Sem. médicale XXIX. 1909. 8.
22. Courtois: et Marcel Ferraud. Anémie pernicieuse à forme ictérique Gazette des hôpitaux des medec. de Paris. 15. Janv. 1907 Nr. 6.
23. Chauffard: Semaine médicale XXVII. 1907. XXVIII. 1908.
24. Cohnheim: Lehrbuch d. allg. Pathologie. 1882.
25. Donath u. Landsteiner: Wiener klinische Rundschau. 1902. Nr. 40.
26. Dietzschy: Medizinische Klinik IV. p. 1652. 1908.
27. Domarus: Ueber Blutbild. i. d. Milz u. d. d. Leber. bei exper. Anämien. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacologie Bd. 58. 1908.
28. Dudgeon: Proceed of the Royal soc. d. Biologie LXXX. 531. 1908.
29. Ecker: Veränderungen, welche d. Blutkörperchen in d. Milz erleiden. Zeitschrift f. rationelle Medizin cit. nach Achard La presse médicale 12. Febr. 1913. Nr. 13.
30. Enuin u. Alexeijeff: De la résistance des globules deplasmatisées. Comptes Rendus de la Soc. de Biologie 54. 1906.
31. Eppinger: Beitr. z. norm. u. path. Histologie d. menschl. Gallencapillare. S. 230. Ziegler's Beiträge. Bd. 31.
32. Fiessinger et Lyon Caen: Journal d. physiologie et de pathologie générale juillet et September 1910.
33. Foix et Salin: Comptes Rendus 22. Mai 1912.
34. Friedstein u. Pappenheim: Fol. hämatologia Bd. XII. 1912.
35. Felz & Ritter: De l'action des diverses principes de la bile Journ. de l'anato et physiologie Mai, Juni 1870 p. 315.
36. Frerichs: Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1856.
37. Faust u. Tallquist: Ueber die Ursache d. Botriocephalusanämie. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmacologie 1917. Bd. 57.
38. Gilbert: Comptes rendus 17. Mars 1912. p. 770.
39. Gilbert et Lereboullet: Société méd. des höpotant. de Paris 1900. 2. VIII.
40. Grawitz: Klinische Pathologie des Blutes. 1912.
41. Gilbert: Soc. médical. des hôpitaux de Paris 15. Nov. 1907.
42. Gabbi: La cellule globulif. nei loro rapporti alla fisiologia del sangue. Lo sperimentale. 1890. H. 10, 11, 12. cit. nach Biondi. Ziegler's Beiträge Bd. XVIII.
43. Gorodecki: (u. Stadelmann) Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie. 1890.

44. Gilbert u. Chabrol: Contributions a l'étude des modifications du sang dans l'intoxication par la toluylendiamine. Comptes rendus de la société de biologie 1910. 68. p. 836.
45. Gilbert: Ictères par hyperhémolyses. Comptes rendus de la societé de biologie 20. Mai 1911.
46. Gilbert u. Lereboullet u. Herscher: Referat von Isaac. Ueber Resistenz. Schmidt's Jahrbücher 1911. 310.
47. Guinon: Ripp, Simon, Mosse: Referat von Isaac. Ueber Resistenz. Schmidt's Jahrbücher 1911. 310.
48. Gilbert, et Lereboullet: Cholämies congénitaux. Société des médic. des hôpitaux de Paris. 15. Aout 1907.
49. Guillain et Troisier: Physiol. path. de l'hématome pleural traumatique, biligeni locale. Sem. médicale XXIX. 12. 1909.
50. Gilbert: Comptes rendus de la société de biologié 20. Mai 1911.
51. Hildebrandt, Studien über Urobilinurie. Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 59. S. 351.
52. Hertz u. Stefan Sterling: Der Hämolytische Ikterus. Warschau (polnisch) siehe Referat in Fol. Hämatolog. Bd. XV. 1913.
53. Hunter: Lecture of the physiology and pathology of blood destruction. Lancet Nov. and Dec. 1892. cit nach Biondi. Ziegler's Beiträge Bd. XVIII.
54. Hayem: Bull. et. mémoires des hôpitaux de Paris. Janvier 1908.
55. Heinz: Ziegler's Beiträge. Bd. XXIX. 1901.
56. Hamburger: Osmotische Druck- und Ionenlehre. In d. mediz. Wissenschaften 1902-1904. Referat von Hermann in Folia hämatologica 12. 1906.
57. Herz: Folia hämatologica X. Th. I. S. 419. 1910.
58. Heuberger: Ueber die Resistenz d. roten Blutkörperchen. Dissert. Giessen 1911.
59. Hayem: These de Paris (Steinheil) 1898.
60. Huber: Berlin. Klin. Wochenschr. 1913. Nr. 25.
61. Harley: Leberkrankheiten 1883. cit. nach Stadelmann. Ikterus.
62. Hutschinson, Panton, Parkes-Weber, Benjamin u. Sluka, Aschenheim, Ref. über Resistenz von Isaac in Schmidt's Jahrbücher 1910. 310.
63. Hammarsten: Lehrbuch d. physiologischen Chemie 7 A. 10.
64. Hauser: Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 20.
65. Hoppe-Seyler: Physiologische Chemie.
66. Iskowegko und Zacchiri: Pouvoir autohémolytique de la rate Comptes Rendus d. la Sos. de Biologie 23 Dec. 1911.
67. Joannowicz & Pick: Beiträge z. Kenntnis d. Toluylendiaminverg. Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie Bd. 7.
68. Iskovegko und Achard: Les lipoides du sang. Comptes rendus de la Soc. de Biologie Séance 29 Juin 1912.
69. Jaffé: Virch. Arch. Bd. 23.

70. Kuntzen: Ueber Hämoglobininjectionen. München Mediz. Wochenschrift 1888 10—11.
71. Kunkel: Lehrbuch d. Toxicologie. 1900.
72. Kunkel u. Pappenheim: Fol. hämatologica Bd. XIV. 1913.
73. Krehl: Lehrb. d. patholog. Physiologie 1912.
74. Kunde, Felix: (de hepatis ranarum extirpatione. dissert. inaug. Berol. 1850.
75. Korschun u. Morgenroth: (siehe Achard. La presse médicale 12. Fevr. 1913. Nr. 13.
76. Kindberg et Cain: Sur le pouvoir hémolytique de la rate humain. Comptes rendus de la société de biologie 1912. p. 860.
77. Kölliker: Ueber d. Bau u. Verrichtungen d. Milz. Mitteilungen d. Züricher Gesellschaft 1847.
78. Lereboullet et Chabrol: Rôle de la rate dans les ictères acholyriques Journal médical francais 18. Dec. 1911.
79. Limbeck: Ueber die durch Gallenstauung bewirkte Blutveränderung. Zentralbl. f. inner. Medizin 1906. Nr. 33.
80. Lapieque et Vaste: Action de la toluylene-diamine sur les globules rouges. Comptes rendus de la societe de Biologie 1899. p. 368.
81. Lafforgue, Résistance globulaire dans les pleurésies hämorrhagique). Comptes rendus de la societé de Biologie LXVIII. 390. 1910.
82. Levy: La presse médicale 1898.
83. Leyden: Beitr. z. Path. des Ikterus Berlin 1867.
84. Liebermeister: Zur Pathogenese des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 16 1893.
85. — Deutsche mediz. Wochenschrift 1912. Nr. 16.
86. Minkowski: Verh. d. Congresses f. inn. Mediz. 11. Congr. S. 127.
87. — Theorie d. Parapedesis. Deutsche Klinik 1905.
88. Morawitz u. Pratt: Ueber experimentelle Blutgiftanämien. München med. Wochenschrift 35. 1908. S. 651.
89. Meyer, Erich: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 12. Heft II.
90. Minkowski: 18. Congress f. innere Medizin.
91. Mosse: Berliner klinische Wochenschrift 1912. Nr. 28.
92. Maliwa: Deutsche Medizin. Wochenschr. 1913. Nr. 4.
93. Möller: Ueber chron. achol. Ikterus mit Splenomegalie Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 36.
94. Maly: Anal. d. Chemie u. Pharmakologie Bd. 175 (cit. nach Hammarsten) Lehrb. d. psysiol. Chemie.
95. Marchlewski: Die Chemie der Chlorophylle und ihre Beziehung zur Chemie d. Gallenfarbstoffe.
96. Müller-Oppenheimer's Handb. d. Biochemie. Tierische Farbstoffe.

97. Moleschott: Arch. f. physiolog. Heilkunde Bd. XI.
98. Minkowski u. Stern: Ueber normale Bildungsstätte der Gallenfarbstoffe. Diss. 1885. Königsberg.
99. Minkowski u. Naunyn: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 21. 1886.
100. Minkowski u. Baserin: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 23.
101. Metschnikoff: Etudes sur la resorption des cellules. Annales de l'institut Pasteur 1899 t. XIII. p. 737.
102. Micheli: Wiener klinische Wochenschr. 1911. Nr. 36.
103. Metschnikoff: Annales de l'institut Pasteur Juni 1895 I. IX. p. 433.
104. Nauwerk: Leberzelle u. Gelbsucht. Münchn. medic. Wochenschrift Nr. 2. 1897.
105. Naunyn: Müller's Arch. f. Anat. 1868.
106. — Hoppe-Seyler's Mediz. chem. Untersuchungsmethoden.
107. Neumann: Arch. f. Heilkunde 1868. Bd. 8. 9.
108. — Virch. Arch. 111. Beitr. z. Kenntn. d. patholog. Pigmente S. 25.
109. Nencki u. Sieber: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24. S. 440.
110. Nencki, cit. nach Müller: Oppenheim's Handb. d. Biochemie Bd. I.
111. Noorden: Der Stoffwechsel.
112. Nolf: Dictionnaire de physiologie de Richet. Article hémolyse. cit. nach Achard La presse médicale 12. Fevrier 1913. Nr. 13.
113. Oppenheimer: Grundriss der Biochemie 1912. Leipzig.
114. Parkes-Weber u. F. u. Forner: Folia haematolog. IX. T. 1. S. 518. 1910.
115. Popoff: Ueber path. Anat. d. Blutes und Blutbild. Organe bei Pyrogallussäure, Anilin u. Toluylendiamin. Dissert. Petersburg 1892.
116. Panton, Parkes-Weber, Benjamin u. Sluka, Aschenheim u. a. siehe Literatur bei Isaac. Schmidt's Jahrbücher 1911. 310.
117. Pick: Entstehung des Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1894. 26—29.
118. — Zur Kenntnis d. Toluylendiamin Ikterus Wien. klin. Wochenschrift 1892. Nr. 20—21.
119. Perl: Journal f. pract. Chemie Bd. 21.
120. Pick: Ueber hereditären Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. XVI. Nr. 17. 1903.
121. Pearce: Journal of exp. Med. 1912. Vol. XVI. Nr. 3.
122. Quincke: Nothnagels Lehrb. Leberkrankheiten.
123. Rothmann u. Mosse: Deutsche mediz. Wochenschr. 1906. Nr. 20.
124. Ribière: De la résistence des globules rouges Fol. hämatologica. 1905. Bd. II.

125. Recklinghausen: Allgemeine Pathologie des Kreislaufes (cit. nach Stad. Der Ikterus).
126. Robin et Riche: Comptes rendus de la societe de biologie. t. 41. p. 506.
127. Reich: Milz und Hämolyse. Fortschritte der Medizin. 1899. XVII. p. 361.
128. Ribière: De la résistance des globules rouges Folia hämatologica 1905. Bd. II.
129. Stadelmann: Der Ikterus, Stuttgart 1890.
130. — Arch. f. exp. Path. und Pharmacologie Bd. XIV, XVI, XXIII.
131. Salkowski, Hoppe-Seyler's: mediz. chem. Untersuchungsmethoden
132. Staedeler: Vierteljahrsschrift d. Naturforschergesellschaft Zürich VIII. cit. nach Stadelmann. Der Ikterus.
133. Schwalbe u. Solley. Virch. Arch. 1902. Bd. CLXVIII.
134. Strauss: Ueber Resistenz d. Erythrocyten. Dissert. Strassburg 1908.
135. Stern: Beitr. z. Path. d. Leber u. Ikterus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19. S. 39.
136. Stark: Münchn. Mediz. Wochenschrift 1898 Nr. 3—4.
137. Schibayama: Zentralblatt f. Bakteriologie 1901. Bd. XXX. S. 760. E.
138. Tallquist: Experimentelle Blutgiftanämien. 1900. Helsingfors.
139. Türk: Vorlesungen über klinische Hämatologie 1912. Bd. III.
140. Tarchanoff: Pflüger's Archiv Bd. 9. Ueber d. Bild. d. Gallenfarbstoffe.
141. Tarchanoff: Pflüger's Archiv Bd. 9. Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffbildung.
142. Troisier: Ictère et urobilinurie hémolytique an cours de la pneumonie. Sem- médic. XXIX. 28. 1909.
143. Thierfelder: Hoppe-Seyler's Handbuch d. physiolog. und path. chem. Analysen 8 A. 1909.
144. Tarassewitsch: Sur les cytases. Annales de l'institut Pasteur 1902. t. XVI. p. 127.
145. Valentini: Zeitschr. f. Exp. Path. und Pharm. Bd. 24.
146. Väquez u. Aubertin, Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique. Archives des Maladies du coeur 1908.
147. Virchow: Virchow's und Reinhardt's Archiv Bd. I.
148. Vossius: Quantität. spectral-analytische Bestimm. d. Gallenfarbstoffe. Dissert. Giessen 1879.
149. Widal: Pluralité d'orirgine de l'ictères hémolytiques Sem. médicale XXVII. 1907.
150. — 1) Types d'ictères hémolyt. non congenitaux. Bull. et mém. de la soc. des hôpitant de Paris. XXIV. 1127. 1907.
151. — 2) Arch. d. maladies du coeur Avr. 1908. p. 193.

152. Widal: 3) Société médicale des hôpitaux de Paris 8. Nov. 1907 T. XXIV. Nr. 31. p. 1127.
153. Wolson, John, G.: Repor of a Case of Pernicions Anaemia with Jaundice Pennsylvania Medical Journal August 1907.
154. Widal: Abrami, Brulé: Arch. des maladies d. coeur et du sang Avr. 1908. p. 193.
155. — Arami, Brulé: Bull. et mémoires d. la societé médical des hôpitaux de paris. 14. Nov. 1907. p. 1127—1169.
156. Widal et Joltrain: Biligenie locale dans l'hémorrhagie méningée. Arch. de méd. expér. XXI. p. 141. 1909.
157. Widal: Types d'ictères hémolytiques non congenitanx avec anémie. Bullet. et mémoires de la Soc. médic. des hôp. taut de Paris XXIV. p. 1127. 1907.
158. Widal, Abrami, Brulé: Comptes rendus de la société de biologie 10. Mai 1912.
159. Widal: Pluralité d'origine des ictères hémolytique. Semaine médicale XXVII. p. 586. 1907.